

Vergleich der ophthalmologischen Veränderungen bei EHV - 2 –, EHV - 5 – und nicht infizierten Pferden und Ermittlung der Prävalenz dieser Viren bei augenkranken bzw. augengesunden Pferden

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse - Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

Franziska Sonderegger

Tierärztin
von Heiden, AR

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. Bernhard Spiess, Referent

Prof. Dr. Michael Hässig, Korreferent

INHALTSVERZEICHNIS

1. ZUSAMMENFASSUNG	1
2. SUMMARY.....	2
3. EINLEITUNG	3
3.1 Herpesviren	3
3.2 Herpesviren der Pferde	11
3.3 Zielsetzung dieser Arbeit.....	30
4. TIERE, MATERIAL UND METHODEN	31
4.1 Patientengruppe	31
4.2 Kontrollgruppe	31
4.3 Aufarbeitung der Konjunktivalabstriche	33
4.4 Statistische Auswertung	35
5. RESULTATE.....	36
5.1 Ergebnisse	36
6. DISKUSSION	43
6.1 Untersuchungen auf EHV - 2 und EHV - 5 bei augenkranken bzw. augengesunden Pferden	43
6.2 Schlussfolgerung	48
7. LITERATURVERZEICHNIS	49
8. ANHANG	56
9. LEBENSLAUF	78
10. DANKSAGUNGEN	79

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A

α – TIF	α – trans inducing factor
AsHV	asines Herpesvirus

B

BKF	bösartiges Katarrhalfieber
-----	----------------------------

C

CD	cluster of differentiation
COPD	chronic obstructive pulmonary disease

D

dATP	Desoxyadenosintriphosphat
dCTP	Desoxycytosintriphosphat
dGTP	Desoxyguanosintriphosphat
DNA	desoxyribonucleic acid
dTTP	Desoxythymidintriphosphat

E

EBER	Epstein – Barr – Virus encoded RNA
EHV	equines Herpesvirus
EMPF	equine multinodular pulmonary fibrosis
ERU	equine rezidivierende Uveitis
ETIF	equine trans inducing factor

F

Fc	fragment cristallisable
FHV	felines Herpesvirus

G

gB	Glykoprotein B
gC	Glykoprotein C
gD	Glykoprotein D
gE	Glykoprotein E
gI	Glykoprotein I

H

HSV	Herpes Simplex Virus
-----	----------------------

I

IBR	infektiöse bovine Rhinotracheitis
IFN	Interferon
IL	Interleukin

K

KCl	Kaliumchlorid
-----	---------------

L

LAT – RNA	latency associated transcript RNA
-----------	-----------------------------------

M

MCP1	monocyte chemoattractant protein 1
MgCl ₂	Magnesiumchlorid
MHC	major histocompatibility complex
μ l	Mikroliter
mM	millimolar
μ mol	Mikromol
mRNA	messenger ribonucleic acid

N

N.	Nervus
----	--------

P

PBS	phosphate buffered saline
PCR	polymerase chain reaction

R

RNA	ribonucleic acid
rtPCR	real time polymerase chain reaction

T

Th – Zelle	T – Helfer – Zelle
------------	--------------------

V

vhs	virion host shutoff – protein
-----	-------------------------------

1. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurden in einer Testgruppe augenkranker Pferde die Symptome von EHV - 2 – positiven, EHV - 5 – positiven, doppelinfizierten und EHV – negativen Pferden miteinander verglichen. Diese Gruppe bestand aus 131 Pferden, die zwischen 2001 und 2010 am Tierspital Zürich in der Abteilung für Ophthalmologie vorgestellt wurden. Auf diesem Weg wurde untersucht, ob es für einen bestimmten Infektionsstatus spezifische Symptome gibt.

Anhand dieser Vergleiche konnte festgestellt werden, dass eine Infektion mit beiden Viren mit deutlich ausgeprägteren Krankheitserscheinungen assoziiert ist, als wenn nur ein Virustyp nachgewiesen wurde. Zudem scheint eine EHV - 5 – Infektion, wenn überhaupt, nur mit milden Symptomen einherzugehen.

Desweiteren wurde die oben erwähnte Testgruppe einer Kontrollgruppe, bestehend aus 163 augengesunden Pferden aus drei verschiedenen Pferdehaltungen, gegenübergestellt. Dieser Vergleich sollte überprüfen, ob es überhaupt Unterschiede in den Prävalenzen von EHV - 2 und EHV - 5 zwischen gesunden und erkrankten Tieren gibt.

Diese Frage konnte klar mit nein beantwortet werden. Die Verteilung der Prävalenzen in den beiden untersuchten Gruppen war nahezu identisch und demnach ohne statistische Signifikanz. Die Ursache dieses Phänomens bleibt allerdings nach wie vor unklar.

2. SUMMARY

The aim of this study was to compare the symptoms of a group of horses with ocular disease and EHV - 2 – or EHV - 5 – infection with a group without viral infection. The EHV – positive group consisted of 131 horses, which were presented to the ophthalmology service at the Vetsuisse Faculty Veterinary Teaching hospital between 2001 and 2010. It was further evaluated whether specific symptoms could be related to either EHV - 2 or EHV - 5.

It seems, that an infection with one virus is associated with less severe clinical symptoms than a concurrent infection with both viruses. Additionally, an EHV - 5 – infection causes only mild symptoms.

The group of horses with ocular disease mentioned above was also compared with a group of horses without any ocular problems. This second group consisted of 163 horses from three different stud farms. The purpose of this comparison was to find out if there are differences in the prevalence of the two equine herpesviruses between healthy horses and horses with ocular disease.

In this investigation the prevalences of EHV - 2 and EHV - 5 were similar in both groups. No statistical significant differences were found. This finding warrants further investigations.

3. EINLEITUNG

In der vorliegenden Arbeit werden zunächst die Grundeigenschaften der Herpesviren kurz beschrieben. Anschliessend folgt eine genauere Beleuchtung der equinen Herpesviren. Bei dieser Herpesviren des Pferdes, speziell aber bei den Typen 2 und 5, soll auf Augenerkrankungen eingegangen werden.

3.1 Herpesviren

3.1.1 Vorkommen

Herpesviren kommen sowohl beim Menschen als auch bei vielen verschiedenen Wirbeltierarten vor. Das Wirtsspektrum der Herpesviren ist, bis auf einige Ausnahmen, relativ eng. Eine Übertragung auf andere Tierspezies oder den Menschen ist daher eher unüblich [1].

Eine Ausnahme bildet z.B. das ovine Herpesvirus Typ 2, der Erreger des bösartigen Katarrhalfiebers. Hierbei dienen Schafe und Ziegen als Reservoir. Sie scheiden das Virus zwar aus und agieren somit als Virusquelle, bleiben aber völlig gesund. Infiziert sich nun ein Indikatorwirt, dazu gehören Rinder, Wildwiederkäuer und Schweine, erkrankt dieser am nahezu immer tödlich endenden Katarrhalfieber [2]. Der Indikatorwirt selber scheidet das Virus nicht aus [2], [3].

3.1.2 Einteilung

Anhand von Unterschieden in Pathogenität, bevorzugt befallener Zelltypen und Vermehrungseigenschaften lassen sich die Herpesviren in drei Subfamilien unterteilen.

Die α – Herpesvirinae können ein relativ breites Zellspektrum befallen. In vitro weisen sie einen kurzen Replikationszyklus auf und breiten sich sehr schnell über die gesamte Zellkultur aus [1].

β - Herpesvirinae haben im Vergleich zu den α – Herpesviren ein sehr schmales Spektrum an Zellen, die sie infizieren können. In Zellkulturen besitzt dieses Virus einen recht langen Vermehrungszyklus und breitet sich dementsprechend auch nur langsam aus [1]. Die von β – Herpesviren infizierten Zellen einer Kultur scheinen deutlich vergrössert, weshalb diese Viren auch als Zytomegalieviren bezeichnet werden [4].

Die Unterfamilie der γ – Herpesviren hat ähnlich wie die β – Herpesviren ein relativ enges Wirtszellspektrum [1] und scheint, mit einigen Ausnahmen, einen Tropismus für T- und B – Lymphozyten zu haben [5]. Die Dauer eines Replikationszyklus ist je nach Virustyp sehr unterschiedlich.

Aufgrund deutlicher Unterschiede in Genomsequenz und -organisation wurde kürzlich eine weitere, noch namenlose Subfamilie hinzugefügt. Es handelt sich hierbei um Herpesviren, die vorwiegend Reptilien und Fische befallen.

Bei der Einteilung der Subfamilien in die verschiedenen Genera werden vor allem DNA – Sequenz, Genomaufbau und die immunologische Verwandtschaft berücksichtigt. Den Genera wiederum werden mittels Serologie die verschiedenen Typen zugeordnet [1]. *Tabelle 1* zeigt eine Übersicht über die wichtigsten Herpesviren von Mensch und Tier.

Unterfamilie	Genus	Vertreter
α – Herpesvirinae	Simplexvirus	<ul style="list-style-type: none"> – Humanes Herpesvirus 1 und 2 (Herpes Simplex 1 und 2) – Bovines Herpesvirus Typ 2 (Herpesmammitis)
	Varicellovirus	<ul style="list-style-type: none"> – Humanes Herpesvirus 3 (Varicella zoster) – Porcines Herpesvirus 1 (Morbus Aujeszky) – Bovines Herpesvirus 1 (IBR) – Equines Herpesvirus 1 (Stutenabort) – Equines Herpesvirus 3 (Coitalexanthem) – Equines Herpesvirus 4 (Rhinopneumonitis)
β – Herpesvirinae	Zytomegalievirus	– Humanes Herpesvirus 5
	Muromegalievirus	– Murines Herpesvirus 1
	Roseolovirus	– Humanes Herpesvirus 6 und 7
γ – Herpesvirinae	Lymphocryptovirus	– Humanes Herpesvirus 4 (Epstein – Barr – Virus)
	Rhadinovirus	<ul style="list-style-type: none"> – Humanes Herpesvirus 8 (Kaposi – Sarkom) – Herpesvirus saimiri 2
	Macavirus	<ul style="list-style-type: none"> – Alcelaphines Herpesvirus 1 (gnuoriginäres BKF) – Ovines Herpesvirus 2 (schafassoziiertes BKF)
	Percavirus	– Equines Herpesvirus 2 und 5

Tabelle 1: Übersicht über die verschiedenen Subfamilien der Herpesviren [1], [3], [5], [6], [7].

3.1.3 Aufbau

3.1.3.1 Viruspartikel

Die Virionen der Herpesviren weisen einen Durchmesser von 150 bis 200nm auf. Je nach Virustyp bestehen diese aus 30 und mehr Strukturproteinen.

Im Inneren des Viruspartikels befindet sich das Virus – Core. Es handelt sich dabei um eine fibrilläre Proteinmatrix, mit welcher das virale Erbgut assoziiert ist. Das Core wird wiederum von einem ikosaedrischen Kapsid umgeben.

Bei den Herpesviren handelt es sich um behüllte Viren, d.h. die Kapside werden zusätzlich noch von einer Hüllmembran umgeben. Eine erste provisorische Hülle erhält das Virus an der inneren Kernmembran, anschliessend wird diese wieder entfernt und durch die Membran der Golgi – Vesikel ersetzt. In diese Membran werden verschiedene virale Glykoproteine eingelagert, die wichtige Aufgaben bei der Adsorption an zelluläre Rezeptoren, der Penetration, der Aufnahme des Viruspartikels in die Zelle und bei der Induktion einer humoralen Immunantwort erfüllen.

Der Raum zwischen Kapsid und Hülle wird als Tegument bezeichnet. Dieses besteht aus einer unstrukturierten Proteinmatrix aus bis zu 20 verschiedenen Proteinen. Die Tegumentproteine gelangen bei der Infektion einer Zelle ebenfalls in das Zellinnere [1].

3.1.3.2 Genom

Beim Erbgut der Herpesviren handelt es sich um eine lineare, doppelsträngige DNA. Nach Infektion einer Zelle liegt die DNA aber nicht mehr in linearer Form vor, sondern wird in eine zirkuläre überführt, die dann als Episom im Nucleoplasma persistiert. Alle Virustypen weisen einmalig vorkommende und repetierte Sequenzen auf. Diese sind je nach Virusgattung unterschiedlich angeordnet.

Die beiden DNA – Stränge codieren für über 100 Genprodukte. Bei den Cytomegalieviren sind es sogar mehr als 200. Teilweise überlagern sich die Leserahmen der verschiedenen Proteine, deren Transkription in den meisten Fällen von einem vorgelagerten Promotor gesteuert wird. Im Bereich des Promotors befinden sich zudem Bindungsstellen für virale und zelluläre Transaktivatoren, die bestimmen zu welchem Zeitpunkt des Vermehrungszyklus ein Gen exprimiert werden soll [1].

3.1.4 Virusproteine

3.1.4.1 Strukturproteine

Membranproteine

Bei den Membranproteinen handelt es sich häufig um Glykoproteine. Sie erfüllen beim Infektionsgeschehen wichtige Funktionen. So sorgen sie für die Bindung an die Zytoplasmamembran, für den Übertritt des Virus in die Zelle, die Fusion infizierter Zellen sowie für die direkte Weitergabe des Virus von Zelle zu Zelle [8].

Die Glykoproteine der Virushülle sind ausserdem wichtige Ziele der humoralen Immunität. Bei den equinen Herpesviren scheinen, obwohl in den Seren Antikörper gegen alle Glykoproteine vorhanden sind, die Glykoproteine gB, gC und gD immunodominant zu sein [8].

Bestimmte Membranproteine spielen eine Rolle bei der Immunevasion. Es konnte nämlich gezeigt werden, dass das Glykoprotein gC von Herpesvirus Simplex 1 die Komplementkomponente C3b bindet und dadurch eine Anheftung weiterer Komplementbestandteile verhindert. Auf diese Weise entkommt das Virus der komplementvermittelten Lyse. Auch die Hüllenproteine gE und gI desselben Virus scheinen bei der Umgehung der Immunantwort nützlich zu sein. Sie agieren als Fc – Rezeptoren und können dadurch Immunglobuline binden, was einerseits eine Wechselwirkung mit Immunzellen verunmöglicht und andererseits wichtige B – Zellepitope auf der Virusoberfläche maskiert, so dass diese nicht mehr als fremd erkannt werden [1].

Tegumentproteine

Wie oben beschrieben, wird der Bereich zwischen Kapsid und Virushülle als Tegument bezeichnet. Dieses ist entweder ziemlich gleichmässig oder dann relativ asymmetrisch um das Kapsid verteilt, wobei es sich bei einem unregelmässig geformten Tegument wohl eher um einen Artefakt handeln dürfte, der durch die Präparation entstanden ist [9], [10].

Das Tegument enthält mengenmässig etwa die Hälfte der gesamten viralen Proteinmasse. Diese Proteine sind vor allem im Frühstadium einer Infektion von Bedeutung [11]. Eines davon ist zum Beispiel der α – trans inducing factor (α – TIF) von Herpesvirus Simplex. Dieser wird im lytischen Zyklus erst spät synthetisiert und dann in die infektiösen Partikel eingebaut. α – TIF kommt eine wichtige Funktion bei der Verstärkung der Expression der immediate early – Gene bei der Infektion einer neuen Wirtszelle zu. Zwar scheint dieser Faktor für die Replikation nicht essentiell zu sein, doch weisen Mutanten, denen α – TIF fehlt, einen verlängerten Vermehrungszyklus auf [1]. Auch bei EHV - 1 findet man ein Analog zu α – TIF, das

hier aber ETIF genannt wird. ETIF wird ebenfalls für die Regulation des systematischen Ablaufs der Genexpression und zusätzlich für die Ausbreitung von Zelle zu Zelle benötigt. Im Gegensatz zu α – TIF scheint ETIF in vitro für die Virusreplikation unabdingbar zu sein [8], [12], [13].

Als weiteres Beispiel eines Tegumentproteins soll noch das bei den β - und γ – Herpesviren fehlende virion host shutoff – Protein (vhs) erwähnt werden. Dieses führt nach der Infektion zum Abbau zellulärer mRNA. Dadurch sistiert die zelleigene Proteinproduktion und der zelluläre Proteinsyntheseapparat steht der Virusvermehrung frei zur Verfügung. Das vhs – Protein destabilisiert allerdings auch virale mRNA. Man glaubt, dass dadurch der Übergang von der frühen zur späten Replikationsphase gesteuert wird [1]. Das vhs – Protein scheint für die Virusvermehrung nicht unentbehrlich, aber von Vorteil zu sein. Denn vhs – defiziente Viren wachsen in vivo schlechter, sind weniger pathogen und deren Fähigkeit latente Stadien auszubilden ist deutlich reduziert. Diese latenten Formen können anschliessend nur mit geringer Effizienz wieder reaktiviert werden. Zudem spielt vhs wahrscheinlich auch eine Rolle bei der Determinierung des Neurotropismus [14].

3.1.4.2 Nichtstrukturproteine

Enzyme und andere Proteine der Genomreplikation

Die virale DNA – Polymerase ist bei allen Herpesviren konserviert. Sie ist nicht nur für die DNA – Synthese zuständig, sondern hat auch die Fähigkeit zur Überprüfung der Lesegenauigkeit. Damit die Polymerase ihre Arbeit überhaupt aufnehmen kann, muss die DNA zunächst entwunden werden. Diese Aufgabe übernimmt der aus drei Proteinen bestehende Helicase – Primase – Komplex. An die durch diesen Proteinkomplex bereitgestellte Replikationsgabel bindet ein weiteres, mit dem Polymerase – Komplex assoziiertes Protein und sorgt dafür, dass die abzulesende DNA in einer für die Polymerase günstigen Konformation vorliegt. Damit für die darauf folgende Genomsynthese sicher genügend Bausteine zur Verfügung stehen, überführt eine virale Ribonucleotidreduktase Ribonucleotide in Desoxyribonucleotide.

Die oben genannten Proteine sind für die Vermehrung der Viren essentiell und müssen vom Virus selber mitgebracht werden. Es gibt noch weitere am Nucleotidmetabolismus beteiligte, virale Enzyme, deren Aufgaben aber auch von den zellulären Analogen übernommen werden können. Das bekannteste Beispiel ist die Thymidinkinase, die bei allen Herpesviren, ausser den Cytomegalieviren, vorhanden ist. Ihre Funktion besteht in der Phosphorylierung von Purin- und Pyrimidinderivaten zu Mono- und Diphosphaten. Diese Phosphorylierung kann auch

von einer zellulären Thymidinkinase durchgeführt werden. Die eukaryotische Thymidinkinase verfügt aber über ein weitaus engeres Substratspektrum. Diesen Unterschied macht man sich bei der antiviralen Therapie mit Nucleosidderivaten zu Nutzen. Denn diese Nucleosidderivate müssen vor ihrem Einbau in die DNA phosphoryliert werden. Da es sich bei diesen aber um eine Art defekte Basen handelt, werden sie nur von der viralen Thymidinkinase als Substrat akzeptiert und zum Monophosphat phosphoryliert. Die weitere Umwandlung zum Triphosphat kann aber wiederum auch durch das zelluläre Enzym geschehen. Wird dieses Basenderivat nun in die entstehende DNA eingebaut (die virale Polymerase verwendet bevorzugt die Derivate), kommt es zum Kettenabbruch und damit zu einer Unterdrückung der Virusvermehrung [1].

Transaktivatoren

Bei den immediate early Proteinen handelt es sich meistens um Transaktivatoren. Diese beeinflussen den Ablauf einer lytischen Infektion indem sie die Expression der delayed early und der späten Gene initiieren. Die Sequenzen dieser Proteine sind nicht oder sehr selten und nur über kurze Strecken hinweg konserviert, so dass jeder Virustyp seine spezifischen Transaktivatoren besitzt [1].

3.1.5 Virusreplikation

3.1.5.1 Lytischer Zyklus

Bei allen Herpesviren kommt es zuerst zu einer unspezifischen Wechselwirkung zwischen den Heparansulfaten der Zellmembran und den Glykoproteinen gB und gC der Virushülle. Anschliessend werden diese lockeren Kontakte durch die Interaktion bestimmter Virusproteine mit spezifischen Zellrezeptoren stabilisiert. Die darauf folgende Penetration geschieht durch Fusion der Virushülle mit der Zytoplasmamembran. Dabei werden Kapsid und Tegument in das Zytoplasma der Wirtszelle entlassen. Dort bindet das Kapsid an die Mikrotubuli des Zytoskeletts und wird auf diesem Weg zum Zellkern transportiert. Beim Zellkern angekommen, wird das virale Erbgut über die Kernporen in das Nucleoplasma eingeschleust. Das Genom nimmt dort eine zirkuläre Form an und liegt nun als Episom im Zellkern vor.

Die Genexpression erfolgt bei den Herpesviren nach einem strengen Schema. Zuerst werden die immediate early Proteine synthetisiert. Diese werden anschliessend wieder in den Zellkern transportiert, wo sie die Transkription der delayed early Proteine induzieren. Bei den delayed

early Proteinen handelt es sich um Produkte, die für die Vervielfältigung des Genoms benötigt werden.

Während der Replikation des Erbguts nach dem „*rolling circle*“ Prinzip werden auch die späten Gene exprimiert, namentlich die Kapsid-, Tegument- und Hüllenglykoproteine. Der Zusammenbau der neuen Viruspartikel erfolgt im Zellkern. Die Kapsidproteine lagern sich zunächst zu einer Kapsidvorstufe zusammen, in welche das virale Genom eingebaut wird. Die Tegumentproteine bilden Verbindungen mit der inneren Kernmembran aus und später auch mit den nun DNA – haltigen Kapsiden. Dadurch stülpt sich die Kernmembran aus und umhüllt die Kapside. Danach werden die Partikel zum endoplasmatischen Retikulum transportiert, wo die von der inneren Kernmembran abgespaltene, provisorische Hülle mit der Membran des endoplasmatischen Retikulums verschmilzt. Durch diesen Vorgang werden die mit den Tegumentproteinen assoziierten Kapside ins Zytoplasma freigesetzt.

Im weiteren Verlauf sammeln sich die Kapside im Bereich des Golgi – Apparats an und knospen in dessen Lumen ein. Auf diese Weise erhalten die Viruspartikel ihre endgültige Umhüllung. Nachfolgend reifen die Viren zu infektiösen Partikeln heran und werden schliesslich entweder über die Zelloberfläche freigesetzt oder durch Verschmelzung der Wirtszelle mit der nicht infizierten Nachbarzelle direkt an die nächste Zelle weitergegeben. Durch diese virusinduzierte Zellfusion ist es den Viren möglich sich im Körper auszubreiten, ohne dass freie, infektiöse Partikel vorhanden sind [1].

3.1.5.2 Latenter Zyklus

Einmal infizierte Wirte bleiben zeitlebens Virusträger [6]. Während dieser Infektionsphase findet man das virale Genom als extrachromosomales Episom im Nucleoplasma. Bei der Zellteilung wird die virale DNA durch die zelluläre Polymerase mit – repliziert und schliesslich an die Tochterzelle weitergegeben. Die Produktion infektiöser Viren wird durch unterschiedliche Mechanismen unterdrückt [1]. Dementsprechend exprimiert eine latent infizierte Zelle auch keine viralen Antigene, weshalb dem Immunsystem die Infektion verborgen bleibt [8].

Je nach Subfamilie bestehen Unterschiede bezüglich des Spektrums der latent infizierten Zellen, dem Zeitpunkt der Etablierung latenter Stadien sowie der Syntheseaktivität. α – Herpesviren vermehren sich typischerweise zuerst in einem lytischen Zyklus und generieren erst anschliessend in bestimmten Zelltypen eine latente Infektion [3]. Als Wirtszellen dafür dienen vor allem Neuronen der sensorischen Ganglien und Lymphozyten [6]. Als Beispiel eines Latenzprodukts der α – Herpesviren sei hier die latency associated transcript (LAT) – RNA von

Herpes Simplex genannt. Die LAT – RNA bindet die mRNA eines bestimmten immediate early Proteins, worauf diese nicht mehr abgelesen werden kann. Es wird spekuliert, ob vielleicht auf diesem Weg die Latenzphase von Herpes Simplex aufrecht erhalten wird, da das betroffene Protein als Transaktivator agiert. Zudem scheint die LAT – RNA auch eine antiapoptotische Wirkung zu haben [1].

Der Infektionsverlauf der β – Herpesviren ähnelt dem der α – Herpesviren [3]. Sie persistieren danach aber in lymphoretikulären Zellen, verschiedenen Drüsen, der Niere und anderen Geweben [5]. So sollen auch Milz und Lunge solche Virusstadien beherbergen [1].

Im Gegensatz zu den anderen beiden Unterfamilien bevorzugen γ – Herpesviren die Etablierung latenter Infektionen und gehen nur in gewissen Zellpopulationen in den lytischen Zyklus über [3]. Als Latenzorte dieser Subfamilie dient vor allem das lymphatische Gewebe [5]. γ – Herpesviren stellen während der Latenz sowohl RNA – Produkte als auch Proteine her. Das Epstein – Barr – Virus beispielsweise synthetisiert auf der einen Seite bis zu neun verschiedene Proteine, die für die Etablierung und die Aufrechterhaltung latent vorhandener Stadien in B – Lymphozyten sorgen und auf der anderen Seite eine Epstein – Barr – Virus encoded – RNA (EBER). Diese RNA bindet an eine Proteinkinase, die, normalerweise durch Interferon induziert, einen Translationsinitiationsfaktor phosphoryliert und damit die Proteinsynthese einer befallenen Zelle inhibiert. Durch die Bindung an dieses Enzym kann in latent infizierten Zellen die Schutzwirkung des Interferons nicht mehr entfaltet werden. Den EBERs wird ebenfalls eine antiapoptotische Wirkung nachgesagt [1].

Diese latente Phase kann erneut in einen lytischen Zyklus übergehen, was als Reaktivierung bezeichnet wird. Dabei kommt es zur Transkription und anschliessend zur Translation der immediate early Gene. Es ist nicht bekannt, ob dieser Prozess von spezifischen Triggern, wie z.B. viralen, zellulären oder exogenen Transaktivatoren der immediate early Promotoren, abhängig ist oder spontan auftritt. Im weiteren Verlauf werden neue Viruspartikel zusammengefügt und an der Zelloberfläche freigesetzt. Entweder werden diese aus der Zelle entlassenen Viren sofort durch die lokale Abwehr neutralisiert oder sie breiten sich wiederum über den Organismus aus und werden von neuem ausgeschieden. In den meisten Fällen kommt es wahrscheinlich zu einer sofortigen Inaktivierung. Erst bei vorliegender Immunsuppression kann der aus Sicht des Virus sinnvollere, zweite Weg beschritten und erneut infektiöses Virus ausgeschieden werden [8]. Teilweise ist dies mit dem Auftreten von Krankheitssymptomen verbunden, teilweise aber auch völlig symptomlos [6].

Latent infizierte Wirte dienen also als Virusreservoir, mit deren Hilfe sich das Virus nicht nur in einer Population aufrecht erhalten, sondern auch in eine neue eingeschleppt werden kann [8].

3.2 Herpesviren der Pferde

Bis anhin sind neun verschiedene equine Herpesviren (EHV - 1 bis 9) bekannt. Bei EHV - 6 bis 8 handelt es sich um eselspezifische Herpesviren, die deshalb auch als asine Herpesviren (AsHV) 1 bis 3 bezeichnet werden. Diese sind vergleichbar mit den equinen Herpesviren der Typen 1 bis 3 [2]. EHV - 9 wurde erst kürzlich aus einer Thomson – Gazelle isoliert. Pferde können sich bei den Gazellen anstecken [15] und an einer Enzephalitis erkranken [2].

Die wichtigsten Krankheitserreger beim Pferd gehören zu den α - und γ – Herpesvirinae. Diese sollen im Anschluss genauer behandelt werden.

3.2.1 α – Herpesviren

3.2.1.1 Equines Herpesvirus Typ 1 und 4

Eigenschaften und Epidemiologie

Aufgrund ihrer engen serologischen Verwandtschaft wurden EHV - 1 und - 4 früher als zwei verschiedene Subtypen von EHV - 1 klassifiziert. Erst nach genaueren Analysen der Genome wurden sie als zwei verschiedene Virustypen eingeteilt [2].

EHV - 1 und - 4 sind ubiquitär in der Pferdepopulation. Es wird geschätzt, dass etwa 80% der Pferde weltweit latent infiziert sind [16]. EHV - 1 ist primär ein pferdespezifisches Pathogen. Es liegen aber serologische Hinweise vor, dass EHV - 1 gelegentlich auch Rinder, Cameliden und Cerviden infizieren kann. EHV - 4 hingegen scheint ausschliesslich Pferde zu befallen [8].

Klinisches Bild

Allgemein bekannte Symptome einer EHV - 1 – bzw. EHV - 4 – Infektion

EHV - 1 – Infektionen können zu sporadischen bis enzootischen Aborten im letzten Trächtigkeitsdrittel, Erkrankungen der oberen Atemwege und zentralnervösen Störungen führen. Im Vordergrund steht bei EHV - 1 allerdings der Abort, weshalb dieses Virus auch als Stutenabort – Virus bezeichnet wird. EHV - 4, auch Rhinopneumonitis – Virus genannt, kann prinzipiell dieselben Krankheitsbilder verursachen wie EHV - 1. Hier liegt der Schwerpunkt, ent-

sprechend seines Namens, aber eher bei Symptomen des oberen Respirationstraktes. Infektionen mit EHV - 1 und EHV - 4 können allerdings auch symptomlos verlaufen [6].

Ophthalmologische Symptome

Die equinen α – Herpesviren konnten ebenfalls bei Pferden mit verschiedenen ophthalmologischen Erkrankungen festgestellt werden. Beispielsweise kann im Zusammenhang mit respiratorischen Symptomen sowohl bei einer EHV - 1 – als auch bei einer EHV - 4 – Infektion eine Konjunktivitis auftreten [17]. EHV - 1 wurde zudem aus Hornhautepithelzellen von Pferden mit einer oberflächlichen, punktförmigen Keratitis isoliert. Diese Pferde zeigten multiple, subepitheliale, punktförmige, weisse Läsionen der Hornhaut mit Photophobie und Epiphora. Das Augeninnere schien nicht betroffen zu sein [18].

Eine andere Studie berichtet von einem Ausbruch EHV - 1 – assoziierter Parese auf einem Gestüt. Dabei entwickelte ein sechs Wochen altes Fohlen Fieber und eine Uveitis, die die Entstehung eines Hypopyons mit einhergehender Blindheit zur Folge hatte. EHV - 1 konnte sowohl aus dem Fohlen, als auch aus der Stute isoliert werden [19].

Ein Fallbericht aus England beschreibt das Auftreten einer bilateralen, extensiven Chorioretinitis bei einem Fohlen, das zuvor an milden respiratorischen Symptomen litt. Das Fohlen wies dilatierte Pupillen, die nur noch schwach auf einen Lichtstimulus reagierten, und einen abwesenden Drohreflex auf. Bei der ophthalmologischen Untersuchung fand man keinerlei Veränderungen in der vorderen Augenkammer. Bei der Inspektion des Augenhintergrundes konnten allerdings folgende Befunde erhoben werden: ein blasser Sehnervenkopf, fehlende Retinaarteriolen, peripapilläre Depigmentationen und weitere degenerative Veränderungen. Das Pigmentepithel von Choroidea und Retina war ebenfalls degeneriert und wies sowohl Stellen von De- als auch von Hyperpigmentation auf. Aufgrund dieser Pigmentverschiebungen wurden die choroidalen Gefäße sichtbar. Einige dieser Gefäße wiesen einen reduzierten Durchmesser auf. In den weiter peripher gelegenen Bereichen der Netzhaut löste sich diese stellenweise sogar ab. Das Fohlen wurde über weitere drei Monate beobachtet. Die Läsionen blieben alle unverändert und das Fohlen blieb blind [20].

Pathogenese

Ablauf einer Infektion

Die Infektion erfolgt über Aerosole, direkten oder indirekten Kontakt. Eine erste Virusvermehrung findet im Rhinopharynx statt. Eine zweite Replikationsphase ereignet sich anschlies-

send in den regionalen Lymphknoten und den Epithelien des oberen Atemtraktes, was zu einer Rhinopneumonitis führt [2]. EHV - 1 wird darauffolgend durch eine leukozytenassoziierte Virämie im gesamten Organismus verteilt. Während dieser Virämiephase werden Endothelzellen infiziert, was eine thrombosierende Vaskulitis und sekundär eine Ischämie zur Folge hat [2], [6]. Entsteht diese Gefässentzündung im Endometrium, welches allerdings erst während der Späträchtigkeit für das Virus empfänglich ist [8], kann der Fötus nicht mehr ausreichend versorgt werden und es kommt zum Abort. Erfolgt die Infektion erst Ende Trächtigkeit wird das Fohlen tot oder lebensschwach geboren [6]. Mit dem abortierten Fötus, den Fruchtwässern sowie der Plazenta werden massenhaft infektiöse Viren ausgeschieden und stellen deshalb eine Gefahr für andere Pferde dar [8].

Oben genannte Vaskulitiden können aber auch in Gehirn und Rückenmark entstehen, was je nach Lokalisation und Ausmass der Schädigung mit unterschiedlichen neurologischen Ausfallserscheinungen einhergeht. Diese neurologischen Dysfunktionen können isoliert oder nach respiratorischen Störungen oder Aborten auftreten [6].

EHV - 4 – Isolate beschränken sich meistens auf den Respirationstrakt [2]. Es gibt aber auch hochvirulente EHV - 4 – Stämme, die Virämien generieren und endotheliotrop sind. Wahrscheinlich sind die vereinzelt auftretenden, EHV - 4 – bedingten Aborte auf diesen Endotheliotropismus zurückzuführen, indem das Virus, ähnlich wie EHV - 1, durch seine Replikation in den Endothelien der Plazenta zu einer Vaskulitis führt [8].

Blunden et al. halten es für denkbar, dass das gleichzeitige Auftreten einer Uveitis mit Hypopyon ein guter Indikator für einen vorhandenen Endotheliotropismus bei EHV - 1 sowie bei EHV - 4 sein könnte, da die Entstehung eines Hypopyons von dieser Forschergruppe als Folge eines Endothelschadens angesehen wird. Demzufolge könnten die daran beteiligten EHV – 1 – bzw. EHV - 4 – Stämme potentielle Abort- oder Paralyseerreger sein [21].

Latenz

Als α – Herpesviren generieren EHV - 1 und - 4 ihre latenten Stadien in lymphatischen Zellen und in den Neuronen des Trigeminalganglions [22]. Aborte und neurologische Erkrankungen sind wahrscheinlich das Resultat einer lokalen Reaktivierung der Viren in den entsprechenden Organen mit nachfolgender Infektion der Endothelzellen. Allenfalls damit assoziierte klinische Symptome, das heisst Aborte oder zentralnervöse Störungen, treten ohne vorhergehende respiratorische Krankheitserscheinungen auf. Zudem findet bei diesem Szenario nie eine Aus-

scheidung über das Nasensekret statt und auch eine Virämiephase, wie sie bei einer Neuinfektion auftreten würde, fehlt vollständig.

Der epidemiologische Verlauf bei einer Reaktivierung ist ebenfalls ein anderer im Vergleich zu einer Neuinfektion bzw. Neueinschleppung in eine Herde. Durch eine Reaktivierung bedingte Krankheitsfälle treten meist isoliert, z.B. als einzelne Aborte, auf. Sogenannte „*abortion storms*“ sind eher selten die Folge einer Virusreaktivierung. Wahrscheinlich gilt für neurologische Erkrankungen dasselbe Schema [8].

3.2.1.2 Equines Herpesvirus Typ 3

EHV - 3 ist der Erreger des Coitalexanthems. Es handelt sich hierbei um eine Deckinfektion, die aber nur bei vorhandenen Schleimhautläsionen zustande kommt. Experimentell konnte das Virus auch über den Respirationstrakt übertragen werden [2]. Zudem wird angenommen, dass das Virus auch horizontal von der Mutterstute auf das Fohlen übertragen werden kann [23].

Nach der Infektion kommt es meist nur zu einer lokalen Virusvermehrung in den Schleimhäuten des äusseren Genitaltrakts und dadurch zu Schwellungen und Juckreiz gefolgt von der Ausbildung zahlreicher Papeln und Vesikeln, die sich zu Pusteln weiterentwickeln. Diese Pusteln platzen auf und hinterlassen entweder Krusten oder Erosionen bzw. Ulzerationen [2]. Die Veränderungen können aber auch auf die benachbarte Haut übergreifen [24]. Zudem konnte EHV - 3 auch bei einem Fohlen mit Uveitis nachgewiesen werden [25].

In der Regel kommt es nach 2 bis 3 Wochen zu einer spontanen Abheilung der Läsionen, sofern keine bakteriellen Sekundärinfektionen vorliegen. Es bleiben aber meist fleckige Depigmentationen, sogenannte „*white spots*“, zurück [24].

3.2.2 γ – Herpesviren

3.2.2.1 Taxonomische Einteilung von EHV - 2 und - 5

1987 untersuchten Browning und Studdert den Heterogenitätsgrad von 51 EHV - 2 – Isolaten mittels Restriktionsendonucleaseverdau. Dabei fiel ihnen auf, dass sich vier Isolate deutlich von den anderen 47 abhoben. Alle vier hatten ein sehr ähnliches Restriktionsmuster, wuchsen langsamer als die bisher bekannten EHV - 2 – Isolate und verfügten über ein kürzeres Genom. Aufgrund dieser Unterschiede wurde davon ausgegangen, dass es sich bei diesen vier Isolaten um einen noch nicht bekannten Virustyp handelt. Dieser wurde daraufhin als EHV - 5 bezeichnet [26].

EHV - 2 sowie EHV - 5 teilte man aufgrund ihres biologischen Verhaltens zunächst bei den β – Herpesviren ein bis man entdeckte, dass diese beiden Viren nicht nur bestimmte biologische Eigenschaften mit den γ – Herpesvirinae teilen, sondern auch deren Aminosäuresequenzen sehr viele Ähnlichkeiten mit denjenigen des Epstein – Barr – Virus und des Herpesvirus saimiri Typ 2, beides γ – Herpesviren, aufweisen [5], [27]. Trotz dieser bestehenden Homologie war es nicht möglich EHV - 2 und - 5 in eine der bestehenden Untergruppen der γ – Herpesviren einzuordnen, da diese beiden Viren einen völlig anderen Aufbau des Genoms aufweisen. Aus diesem Grund vermuteten Telford et al., dass EHV - 2 und - 5 eine neue Untergruppe darstellen könnten [27].

3.2.2.2 Equines Herpesvirus Typ 2

Eigenschaften und Epidemiologie

Plummer und Waterson entdeckten 1963 während einer Studie über respiratorische Erkrankungen beim Pferd ein neues Virus, das sie aus der Nasentupferprobe eines Pferdes mit Katarrh isolierten und mittels verschiedener Untersuchungen bei den Herpesviren einteilen konnten. Sie nannten es equines Herpesvirus Typ 2 [28].

EHV - 2 kommt weltweit vor. Die Seroprävalenz liegt je nach Land und Studie zwischen 79.7 - 100% [29], [30], [31], [32], [33]. Überdies findet man bei 89% der gesunden Pferde das Virus in den zirkulierenden Leukozyten [34].

Der Typ 2 der equinen Herpesviren ist für seine antigenetische und biologische Diversität bekannt. Beispielsweise unterscheiden sich verschiedene EHV - 2 – Isolate durch ihr Verhalten in Zellkulturen. Die Wachstumsrate ist zwar immer langsam, doch gibt es Unterschiede in der Inkubationszeit, die benötigt wird bis sich das Virus überhaupt zu vermehren beginnt, in der Zeitdauer bis ein zytopathischer Effekt sichtbar wird [35], [36] und im Durchmesser der Plaques, die durch die Virusvermehrung entstehen [26], [37], [38].

Eine weitere Besonderheit von EHV - 2, das wegen seiner oben genannten biologischen Parallelen zu den β – Herpesvirinae immer wieder auch als equines Zytomegalievirus bezeichnet wird [39], ist sein Einfluss auf die Replikation anderer equiner Herpesviren. In einem Experiment wurden fünf Ponies mit EHV - 1 infiziert und anschliessend das lymphatische Gewebe, welches den Respirationstrakt drainiert, mittels PCR und Cokultivierung untersucht. Dabei konnte nebst dem inokulierten EHV - 1 auch EHV - 2 und - 4 nachgewiesen werden. Deshalb wurde angenommen, dass EHV - 2 eine Rolle bei der Transaktivierung und Reaktivierung

von EHV - 1 und - 4 spielen könnte [40]. Purewal et al. konnten dann beweisen, dass EHV - 2 die immediate early Gene von EHV - 1 und Herpesvirus Simplex 1 transaktivieren kann [41].

Klinisches Bild

Respiratorische Symptome

Die Rolle von EHV - 2 als Krankheitserreger ist nachwievor unklar, vor allem weil das Virus auch bei gesunden Pferden regelmässig nachgewiesen werden kann [34], [38], [42]. Die Mehrzahl der seropositiven Tiere zeigt ebenfalls keinerlei Symptome [43]. Manche Autoren gehen gar davon aus, dass EHV - 2 aufgrund seiner engen Anpassung an den Wirt apathogen ist [3]. In der Literatur wird aber auch die Meinung vertreten, dass die klinisch manifeste Erkrankung das Ergebnis eines Zusammentreffens mehrerer verschiedener Faktoren sein könnte und demnach nicht allein auf das Virus zurückzuführen wäre [44], [45].

Bis anhin wurde das Virus mit verschiedenen Krankheitserscheinungen, wie Erkrankungen des oberen Atemtraktes [28], [31], chronischer Hyperplasie der Lymphfollikel in der Pharynxschleimhaut [46], [47], Pneumonie [48], Lymphadenopathie [49], [50], Fieber, Anorexie [44] und Leistungsschwäche [31] in Verbindung gebracht. Im Allgemeinen scheint die Symptomatik viele Parallelen zur infektiösen Mononukleose des Menschen zu haben, die durch das Epstein – Barr – Virus verursacht wird. Allerdings gibt es bisher keine Hinweise dafür, dass EHV - 2 ebenfalls lymphoproliferative Erkrankungen verursacht [51].

Teilweise konnten die Assoziationen mit bestimmten klinischen Symptomen im Experiment bestätigt werden. So zeigten zwei künstlich infizierte, sechs Wochen alte Fohlen 21 Tage nach Infektion Husten und serösen Nasenausfluss. Bei der endoskopischen Untersuchung fand man eine Pharyngitis mit ödematöser Schwellung, Hyperämie und Follikelbildung. Die Follikel blieben bis zu sieben Monate lang bestehen. Parallel inokulierte man das Virus auch in adulte Pferde, welche zu keinem Zeitpunkt Krankheitssymptome zeigten [52].

Wie dieses Experiment zeigt, scheint EHV - 2 vor allem für Erkrankungen des Respirationsapparats bei Fohlen verantwortlich zu sein. Der Schweregrad der Symptome ist relativ variabel und kann sich von einer mukopurulenten Rhinitis bis hin zu einer hoch fieberhaften Bronchitis begleitet von Anorexie und Husten erstrecken. In manchen Fällen entwickelten die Fohlen gar eine Pneumonie.

Interessanterweise konnten häufig Mischinfektionen mit EHV - 2, Streptokokken und in einem Fall auch mit EHV - 1 nachgewiesen werden. Aus diesem Grund wurde vermutet, es könnte sich bei den übrigen, weiter oben beschriebenen Symptomen, wie Fieber, Anorexie,

Lymphadenopathie und Erkrankungen der unteren Atemwege, um Folgen dieser Sekundärinfektionen handeln [44].

Bei Fohlen scheint EHV - 2 zudem ein prädisponierender Faktor für eine Infektion mit *Rhodococcus equi* zu sein. Nordengrahn et al. konnten beweisen, dass eine Impfung gegen EHV - 2 in einem Bestand, der jedes Jahr Probleme mit *Rhodococcus equi* – Infektionen hatte, die Inzidenz von *Rhodococcus* – bedingten Pneumonien bei Fohlen reduzierte [53].

Dermatologische Symptome

Slater et al. berichten über einem Fall von granulomatöser Dermatitis bei einem Quarter Horse Wallach. Das Pferd wies am Hals und an der Brust multiple Bezirke mit palpatorisch verhärteter Haut auf. Einige Stellen waren ulzeriert und aufgrund einer Sekundärinfektion mit purulentem Exsudat bedeckt. Die Läsionen heilten spontan ab, traten aber nach etwa zwei Jahren erneut auf und reagierten nur unvollständig auf die Applikation von Tucoprim®, einem Kombinationspräparat aus Trimethoprim und Sulfadiazine. Da keine anderen Erreger nachgewiesen werden konnten und aufgrund der histologischen Befunde wurde EHV - 2 als ätiologisches Agens angenommen [54].

Ophthalmologische Symptome

Ob EHV - 2 auch ein Erreger von Keratopathien ist, wird kontrovers diskutiert. Denn man konnte das Virus sowohl aus Augentupferproben von augenkranken, als auch von augengesunden Pferden nachweisen [55], [56]. Dennoch gibt es mehrere Studien und Fallberichte, in welchen dieses Virus mit den verschiedensten Arten und Ausprägungen von Horn- und Bindehauterkrankungen in Beziehung gebracht wird. Krüdwagen z.B. konnte bei Pferden mit bilateraler Konjunktivitis EHV - 2 nachweisen [57]. Weiter wurde von einem Ausbruch von Konjunktivitis bei Fohlen eines grossen Pferdezuchtbetriebs in Australien berichtet, bei dem das equine Herpesvirus Typ 2 isoliert werden konnte. In diesem Fall stand die Konjunktivitis aber im Zusammenhang mit einer Keratopathie mit einer oberflächlichen, unregelmässigen, nodulären Trübung der Hornhaut [58]. Solche Keratopathien wurden aber auch schon bei adulten Pferden, in Form einer Keratokonjunktivitis superficialis, beobachtet [6], [56], [59], [60], [61].

Die Symptome einer EHV - 2 – bedingten Keratitis scheinen sehr variabel zu sein. Zum Beispiel wird über eine diffuse, oberflächliche Hornhauttrübung ohne Fluoreszeinretention mit Epiphora, Blepharospasmus und einer begleitenden Konjunktivitis berichtet. Teilweise schei-

nen diese Trübungen aber auch linienförmige Strukturen annehmen zu können, die sich manchmal mit Fluoreszein anfärben lassen und manchmal nicht. In einigen Fällen bringen Fluoreszein- und Bengalrosafärbungen auch multifokale, punktförmige Erosionen auf der Hornhaut zum Vorschein. Zusätzlich fallen bei manchen Patienten eine oberflächliche Neovaskularisation und eine miotische Pupille auf [43].

Miller et al. beobachteten im linken Auge einer 5jährigen Vollblutstute ein ganz ähnliches Krankheitsbild mit Epiphora, Blepharospasmus, einer Hornhauttrübung, einer oberflächlichen Neovaskularisation und einer miotischen Pupille. Die Trübung befand sich in diesem Fall allerdings nicht nur in den oberflächlichen Schichten der Kornea, sondern das gesamte Stroma war ödematös. Zudem erschien der intraokuläre Druck palpatorisch reduziert. Das rechte Auge war, bis auf eine leichte, orangenhautähnliche, gepunktete Musterung der Hornhaut, unauffällig. Ferner waren hier beide Augen Fluoreszein – negativ [62].

Auch Thein und Böhm stellten bei sieben Pferden eines Bestands eine Keratokonjunktivitis superficialis mit Epiphora, Blepharospasmus und Photophobie fest. Weiter wiesen die Pferde eine unregelmässig begrenzte, von einem Hof umgebene Hornhauttrübung auf, deren Oberfläche aufgrund punktförmiger, weisslicher Vorwölbungen höckrig erschien. An manchen Stellen konfluieren diese punktförmigen Erhebungen zu Linien. Gefässeinsprossungen waren ebenfalls vorhanden und im Fluoreszeintest entstand auf der Hornhaut ein gepunktetes Muster.

In diesem Fallbericht gelang zudem der Nachweis eines Herpesvirus in der Korneabiopsie eines erkrankten Fohlens. Dieses Virus konnte später als EHV - 2 identifiziert werden, welches aufgrund des rezidivierenden Krankheitsverlaufs, der positiven Reaktion auf die Behandlung mit einem Virostatikum und der Tatsache, dass das Virus nur aus verändertem Hornhautgewebe isoliert werden konnte als ätiologisches Agens angenommen wurde [59].

Kellner beschreibt ebenfalls zwei vermutlich virusassoziierte Keratopathien beim Pferd. Die erste Form erinnert stark an die von Barnett beschriebene Keratitis superficialis punctata (siehe unten). Allerdings beobachtete Kellner vorwiegend punktförmige Kornealäsionen. Das andere Krankheitsbild wird von einer diffusen Trübung in der vorderen Stromahälfte bei intaktem, darüber liegendem Epithel dominiert. Die Konjunktiven sind nur geringgradig gerötet, Blepharospasmus und Epiphora fehlen vollständig [63].

Wie aus diesen Fallberichten hervorgeht, wird die Herpeskeratitis immer wieder mit punktförmigen Hornhautläsionen in Verbindung gebracht. Von Oppen et al. konnten jedoch diese Assoziation statistisch nicht nachvollziehen [61].

Barnett unterschied sogar vier verschiedene Formen von vermutlich virusbedingten Keratopathien. Obwohl diesen noch keine spezifische Virusätiologie zugeordnet werden konnte, wurde eine solche aufgrund der positiven Reaktion auf lokal verabreichte Virostatika angenommen [64]. Zudem ist noch nicht vollständig geklärt, ob es sich bei den drei erst genannten Formen um verschiedene Krankheiten oder um unterschiedliche Stadien einer Erkrankung handelt [65]. Nebst Barnett differenzieren auch Matthews und Handscombe drei unterschiedliche, virusbedingte Krankheitsbilder am Pferdeauge. Allerdings wiesen auch sie kein spezifisches Virus nach, sondern gingen ebenfalls aufgrund der positiven Entwicklung nach Applikation von Idoxuridine, welches ausschliesslich DNA – Viren in ihrer Vermehrung behindern soll, und des rezidivierenden Verlaufs von einer viralen Ätiologie aus [66].

Da sich die Beschreibungen dieser beiden Autorengruppen relativ ähnlich sind, werden sie hier gemeinsam aufgeführt:

1.) Keratitis superficialis punctata

Dies ist die häufigste Form. Symptome wie Schmerzhaftigkeit, Chemosis, Hyperämie der Konjunktiven, Trübungen der Kornea und Miose treten akut auf. Bei den Hornhauttrübungen handelt es sich um eher dezente, streifenförmige, epitheliale Läsionen mit einem Ödem im vorderen Hornhautstroma. Sie nehmen einen unterschiedlich grossen Bezirk der Hornhaut ein und lassen sich mit Fluoreszein anfärben. Manchmal konfluieren diese linienförmigen Veränderungen auch zu einem dendritischen Muster. Gefässeinsprossungen sind in der Regel dann noch keine vorhanden [64].

Matthews und Handscombe beschreiben ein der Keratitis superficialis punctata nach Barnett sehr ähnliches Bild der Viruskeratitis, die sich ebenfalls in Form von oberflächlichen, streifenförmigen Verdichtungen der Hornhaut mit oder ohne punktförmige Fluoreszeinretention äussert [66].

2.) Ulzerative Viruskeratitis

Nicht so häufig wie die Keratitis superficialis punctata tritt die ulzerative Viruskeratitis auf. Pferde, die an dieser Erscheinungsform leiden, zeigen ein hochgradig schmerzhaftes Auge. Bei der genaueren Untersuchung fällt ein flaches, gut umschriebenes, Fluoreszein – positives

Hornhautgeschwür auf. Das Stroma der näheren Umgebung des Ulcus ist ödematisiert. In diesem Bereich können mittels Fluoreszeinfärbung auch mehrere kleine Epitheldefekte nachgewiesen werden [64].

Auch hier wird wiederum von Matthews und Handscombe eine relativ analoge Form einer ulzerativen Keratitis mit punktförmiger Fluoreszeinretention und linienförmigen Trübungen in der Peripherie beschrieben. Diese Autoren ziehen allerdings in Erwägung, dass das Hornhautulcus eventuell erst sekundär zu einer primären Keratitis punctata entstanden sein könnte, z.B. durch Sekundärinfektionen oder Immunsuppression [66].

3.) Keratitis maculosa

Drei bis vier Wochen nach Abheilung einer Keratitis superficialis punctata oder der ulzerativen Form kommt es in seltenen Fällen zur Entwicklung einer Keratitis maculosa. Das betroffene Auge zeigt nur eine geringgradige Reizung. Die Kornea weist eine fokale, oberflächliche Trübung auf, die sich an einer anderen Stelle befindet als die ursprüngliche Läsion. Zusätzlich sprossen Gefäße in die Hornhaut ein [64], [66], welche sich in diesem Fall nicht mit Fluoreszein anfärben lässt [66].

4.) Andere auf Virostatika ansprechende Keratopathien

Diese Gruppe atypischer, wahrscheinlich virusbedingter Hornhauterkrankungen wird nur von Barnett beschrieben. Diese Keratopathien treten meist unilateral auf und sind mittel- bis hochgradig schmerzhaft. Barnett zählt zu dieser Gruppe drei verschiedene klinische Erscheinungsbilder [64]:

- Bildung epithelialer, Fluoreszein – negativer Bläschen (bullöse Keratopathie)
- herdförmige Ödeme des vorderen Hornhautstromas mit zentralen, Fluoreszein – positiven Defekten im Epithel
- und sonnenstrahlenartig angeordnete Epithelläsionen mit subepithelalem Ödem.

Pathogenese

Ablauf einer Infektion

Die Erstinfektion mit EHV - 2 erfolgt meist sehr früh, d.h. die Fohlen werden eventuell schon infiziert geboren oder stecken sich kurz nach der Geburt [38], [44] oder zumindest in den ersten sechs Lebensmonaten [67] an.

Die natürliche Infektion mit EHV - 2 erfolgt wahrscheinlich vorwiegend horizontal über den oberen Respirationstrakt [47]. Über eine vertikale Infektionsroute wird kontrovers diskutiert. Obwohl es in einem Experiment gelang einen Föten intrauterin zu infizieren [68], fanden andere Autoren keine Hinweise darauf, dass dies auch bei einer natürlichen Infektion geschehen könnte. Im Colostrum konnte das Virus ebenfalls nie nachgewiesen werden [38], [48]. Im Gegensatz dazu berichten andere Studien von einem gelungenen Nachweis von EHV - 2 in Pferdeföten und gehen dementsprechend davon aus, dass auch unter natürlichen Bedingungen eine intrauterine Infektion stattfinden kann [44], [69].

Nach der Infektion vermehrt sich das Virus wahrscheinlich zuerst in der Nüsternschleimhaut [44]. Harden et al. vermuten allerdings auch eine Replikation in den Lymphfollikeln des Pharynx, da das Virus regelmässig in diesem Gewebe nachgewiesen wurde [38]. Anschliessend breitet sich der Erreger mittels einer leukozytenassoziierten Virämie im Körper aus [38], [44]. Man glaubt, dass die Viren aufgrund ihrer hohen genomischen Variabilität auch Unterschiede im Gewebetropismus aufweisen könnten und es dadurch zu ganz unterschiedlichen Krankheitsmanifestationen kommt [44], [67]. Browning und Studdert konnten allerdings dasselbe Virus aus verschiedenen Organen isolieren und schlossen daraus, dass das Virus keinen speziellen Gewebetropismus aufweist. Sie vermuteten aber ebenfalls, dass sich Unterschiede in der Pathogenität verschiedener Stämme durch genomische Variationen erklären lassen [70]. Andere Autoren hingegen konnten diese Annahme nicht nachvollziehen [24], [32]. Die genetische Heterogenität von EHV - 2 führt aber dazu, dass ein Pferd während seines Lebens mit verschiedenen Virusstämmen immer wieder re- oder superinfiziert werden kann [44]. Demzufolge können aus einem Pferd meist mehrere unterschiedliche Stämme isoliert werden [56].

Die Ausscheidung des Virus scheint über diverse Sekrete zu erfolgen. In verschiedenen Studien konnte EHV - 2 aus Nasentupferproben isoliert werden [35], [49], [67], [71]. Sherman et al. gelang dies gehäuft während den kalten Jahreszeiten [71].

Borchers et al. glauben, dass die Konjunktiven ebenfalls einen möglichen Replikationsort darstellen und das Virus dementsprechend auch über die Bindehäute ausgeschieden werden kann [49]. Ebert zieht sogar in Erwägung, dass bei Pferden mit einer Keratokonjunktivitis die Konjunktiva als Eintrittspforte für das Virus dient, welches sich anschliessend über den Tränennasengang auf die Nasenschleimhaut ausbreitet und danach über das Nasensekret ausgeschieden wird. Wahrscheinlich ist analog auch eine Ausbreitung in alle übrigen okulären Gewebe möglich, die auf irgendeine Art und Weise mit der Konjunktiva kommunizieren [24].

Wie genau EHV - 2 nun zu entzündlichen Augenerkrankungen führt, ist noch nicht eindeutig geklärt. Vorschläge zur Pathogenese der durch EHV - 2 – bedingten Keratokonjunktivitis werden separat im folgenden Kapitel aufgeführt.

Pathogenese der herpesvirusbedingten Keratokonjunktivitis

Fetsch sowie auch Ebert ziehen in Betracht, dass es sich bei der viralen Keratokonjunktivitis des Pferdes um ein multifaktorielles Geschehen handeln könnte, bei dem EHV - 2 als immun-supprimierender Cofaktor eine Rolle spielt [24], [72]. Auch andere Autoren bestätigen die Bedeutung dieser offenbar vorhandenen Fähigkeit von EHV - 2 mit dem Immunsystem negativ zu interferieren [73], [74]. Wahrscheinlich sind aber mehrere Mechanismen am Zustandekommen dieser virusbedingten Immunsuppression beteiligt. Beispielsweise codiert EHV - 2 für ein virales Homolog von Interleukin 10 [44], [74]. Dieses führt zu einer Downregulation der MHCII – Moleküle auf den Makrophagen, wodurch den $CD8^+$ T – Zellen die Antigene nicht mehr in genügendem Ausmass präsentiert werden. Das hat zur Folge, dass diese Zellen nicht ausreichend aktiviert werden und dadurch ihre zytotoxische Funktion nicht ausreichend erfüllen können [1], [75]. Es wäre denkbar, dass diese durch IL – 10 bedingte Immunsuppression direkt oder aber indirekt über Sekundärinfektionen zu den klinischen Symptomen führt [72].

EHV - 2 hat aber noch andere Strategien zur Wechselwirkung mit der Immunantwort des Wirts entwickelt. So fanden Camarda et al., dass EHV - 2 für einen funktionellen Chemokinrezeptor codiert, der wahrscheinlich die Reaktion des Immunsystems ebenfalls zu stören vermag. Auf welche Art und Weise dies geschieht, steht noch nicht fest. Man vermutet, dass der Rezeptor bei der Sequestration von zellulären Chemokinen, der Regulation der Virusreplikation und der Beeinflussung des Bewegungsmusters virusbefallener Zellen in Anwesenheit eines Chemokingradienten von Bedeutung sein könnte [76]. Als weiteres Beispiel eines immun-supprimierenden Mechanismus sei hier noch die Downregulation der Transkription des monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1) genannt [73]. Unter anderem ist dieses Protein an der Differenzierung von Monozyten zu Makrophagen beteiligt [77], welche bei der Antigenpräsentation und der zellvermittelten Immunantwort eine entscheidende Rolle spielen. Durch die reduzierte Expression von MCP1 kommt es demzufolge zu einer ungenügenden Aktivierung der Monozyten und damit zu einer Schwächung des Immunsystems [73].

Ferner wurde beobachtet, dass bei augengesunden EHV - 2 – positiven Pferden die Anzahl der B – Lymphozyten erniedrigt ist. Da B – Lymphozyten durch ihre Antikörperproduktion

von grosser Wichtigkeit für die Eliminierung von Krankheitserregern sind, könnte dies dem Immunsystem zusätzlich schaden [72].

Trotz all den oben genannten negativen viralen Einflüssen auf die Immunabwehr scheint der momentane Immunstatus des Wirts für die Entstehung bzw. das Ausbleiben klinischer Symptome entscheidend zu sein, was auch die hohe Prävalenz dieses Virus bei gesunden Pferden erklären könnte [72]. Diese Annahme würde zudem mit den Resultaten von Borchers et al. übereinstimmen, die nach experimenteller Infektion nur bei künstlich immunsupprimierten Tieren Symptome induzieren konnten [49].

Eine andere Variante, wie die EHV - 2 – bedingte Keratokonjunktivitis beim Pferd entstehen könnte, wird in der Dissertation von Fetsch erwähnt [72]. Und zwar ist sie der Ansicht, dass es sich bei der Herpeskeratitis des Pferdes um einen ähnlichen immunpathologischen Mechanismus handeln könnte wie bei der Herpes Simplex – assoziierten, stromalen Keratitis des Menschen. Der Grund für diese Annahme war der Nachweis des Virus in den Langerhanszellen der Konjunktiva. Daraus wurde abgeleitet, dass diese Zellen durch eine permanente Antigenpräsentation immunpathologische Prozesse in Gang setzen könnten, was anschliessend zu den klinischen Veränderungen am Auge führt.

Aber nicht nur am Auge wird EHV - 2 als Induktor einer Immunpathologie gehandelt. Einen ganz ähnlichen Pathogenesepfad schlagen Schlocker et al. für die Entstehung der COPD und anderen chronischen Atemwegserkrankungen des Pferdes vor. Sie glauben nämlich, dass durch eine anhaltende Stimulation von T – Zellen durch EHV - 2 – Antigen tragende Makrophagen chronische Erkrankungen des Respirationstraktes aufrecht erhalten werden [78].

Im Vergleich zu EHV - 2 ist das Herpesvirus Simplex Typ 1 in der Humanophthalmologie ein bekannter Erreger von Keratitiden. Aufgrund dreier Tatsachen wurde die Entstehung dieser Hornhauterkrankung des Menschen einer fehlerhaften Immunregulation zugeschrieben und nicht als direkte Folge der Virusreplikation angesehen: Erstens konnte das Virus nur selten von stromalen Hornhautläsionen isoliert werden [79], zweitens waren Therapien mit Virostatika in den meisten Fällen nicht überzeugend und drittens beobachtete man eine bessere Therapieantwort nach Applikation von Glucocorticoiden [80].

Metcalf et al. fanden Hinweise darauf, dass die zellvermittelte Immunantwort eine Rolle bei der Entwicklung der stromalen Herpeskeratitis beim Menschen spielt. Sie konnten im Mausmodell nämlich zeigen, dass bei athymischen Mäusen keine Kornealäsionen entstehen, wo-

hingegen alle euthymischen Tiere Hornhautveränderungen aufwiesen [81]. Russel et al. bauten das Experiment von Metcalf et al. weiter aus und konnten mittels T – Zelltransfer auch bei athymischen Mäusen eine Keratitis induzieren [82]. Umgekehrt gelang es Hendricks et al. durch Inokulation von HSV Typ 1 in die vordere Augenkammer eine zellvermittelte Immuntoleranz bei HSV – hypersensitiven Mäusen zu induzieren, worauf diese Tiere nach direkter Infektion der Hornhaut mit HSV keine Keratitis entwickelten [83].

In einer neueren, ebenfalls von Hendricks durchgeführten Studie konnte demonstriert werden, dass die oben erwähnte zellvermittelte Immunantwort vorwiegend durch $CD4^+$ T – Lymphozyten bedingt ist. Wahrscheinlich müssen diese $CD4^+$ Lymphozyten im Auge zuerst durch HSV – Antigen – tragende Langerhanszellen stimuliert werden bevor sie Veränderungen in der Hornhaut hervorrufen können [84].

Niemialtowski et al. konnten den Typ dieser Immunantwort weiter spezifizieren und zeigen, dass es sich bei diesen $CD4^+$ T – Zellen vorwiegend um Th1 – Zellen handelt. Diese Forschergruppe vermutete, dass Zytokine, die von diesen Th1 – Zellen gebildet werden, unspezifische Abwehrzellen, wie Makrophagen und polymorphkernige Leukozyten, aktivieren und diese wiederum zur Zytokinsekretion veranlassen. Die Th1 – Zellen selber sollen durch $IFN\alpha$ und β , die beide nach Infektion des Hornhautstromas gebildet werden, in die Kornea gelockt werden [85].

In einer weiteren Arbeit von Hendricks et al. [86] konnte zusätzlich bewiesen werden, dass es vom Virusstamm abhängig zu sein scheint, ob nun $CD8^+$ oder $CD4^+$ Lymphozyten an der Pathogenese der Herpeskeratitis beteiligt sind. Nach einer experimentellen Infektion von Mäusen mit dem virulenteren RE – Stamm von HSV1 waren nämlich vorwiegend $CD4^+$ T – Zellen an der Entzündungsreaktion beteiligt. Es wurden zwei verschiedene Wege in Betracht gezogen, die nach Infektion mit dem RE – Stamm zu den beobachteten Veränderungen bei den Mäusen geführt haben könnten: Erstens wäre es denkbar, dass es aufgrund der höheren Konzentration an freiem HSV – Antigen in dem Hornhautstroma zur Immunkomplexbildung und nachfolgend zu einer Arthus – Reaktion gekommen ist. Die Alternative wäre, dass die freien HSV – Antigene durch antigenpräsentierende Zellen, wie Makrophagen oder Langerhanszellen, prozessiert und via MHCII den $CD4^+$ Lymphozyten präsentiert werden. Dadurch stimuliert, sollen diese Zellen dann Lymphokine sezernieren, die zu einer Infiltration des Stromas mit polymorphkernigen Leukozyten führt.

Weiter infizierten Hendricks et al. Mäuse mit dem HSV1 – Stamm KOS, worauf eine Immunantwort folgte, die vor allem durch $CD8^+$ Lymphozyten und mononukleäre Zellen dominiert

wurde. Man vermutete, dass bei diesem Virusstamm weniger HSV1 – Antigene in das Stroma freigesetzt und diese deshalb vermehrt via MHCI präsentiert wurden, was vor allem zu einer Aktivierung von $CD8^+$ Lymphozyten führte. Es ist aber anzufügen, dass es bei $CD8^+$ – depletierten Mäusen nach Infektion mit dem KOS – Stamm trotzdem zu einer Infiltration mit polymorphkernigen Neutrophilen kam, ganz ähnlich wie bei einer Infektion mit dem RE – Stamm, und nicht etwa zu einem Ausbleiben der klinischen Symptome. Die Forscher glaubten deshalb, dass die $CD8^+$ T – Zellen entweder eine Funktion bei der Abtötung infizierter Korneazellen haben, um zu verhindern, dass diese massenhaft Antigene oder auf polymorphkernige Leukozyten chemotaktisch wirkende Botenstoffe freisetzen, oder aber, dass sie direkt eine inhibitorische Wirkung auf $CD4^+$ Lymphozyten haben könnten, welche durch bestimmte Lymphokine neutrophile Granulozyten rekrutieren [86].

Wie oben erwähnt, müssen den $CD4^+$ Lymphozyten die HSV – Antigene von Langerhanszellen präsentiert werden. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass diese Zellen sogar eine entscheidende Rolle bei der Determinierung der relativen Verteilung von $CD4^+$ bzw. $CD8^+$ T – Lymphozyten spielen. Nach einer experimentellen Infektion von Mäusen mit dem RE – Stamm wanderten die Langerhanszellen viel schneller in die Kornea ein, als wenn der KOS – Stamm verwendet wurde. Auf diesen Resultaten basierend wurde dann die Hypothese aufgestellt, dass sich in der Hornhaut vorwiegend $CD4^+$ Lymphozyten ansammeln, wenn beim Eintreffen dieser T – Lymphozyten am Infektionsort schon zahlreiche Antigen – präsentierende Langerhanszellen vorhanden sind. Wurde für das gleiche Experiment der KOS – Stamm eingesetzt, so waren nur sehr wenige Langerhanszellen in der Hornhaut zu finden. Deshalb ging man davon aus, dass dieser Virusstamm die Migration der Langerhanszellen weit weniger stimuliert und die Antigenpräsentation in diesem Fall wahrscheinlich vorwiegend mittels MHCI durch Korneaepithelzellen oder stromale Fibroblasten geschieht. Durch diese Art der Antigenpräsentation sollen dann im Anschluss hauptsächlich $CD8^+$ T – Zellen aktiviert werden. Wenn aber unter experimentellen Bedingungen dafür gesorgt wurde, dass die Langerhanszellen ebenso effizient in die Hornhaut einwandern wie bei einer Infektion mit RE – Viren, konnten auch nach Infektion mit dem KOS – Stamm vermehrt $CD4^+$ Lymphozyten in der Kornea nachgewiesen werden [87].

Die verschiedenen Interaktionen zwischen den Immunzellen und Herpes Simplex scheinen also sehr komplex und noch nicht vollständig verstanden zu sein. Ob für die Viruserkeratitis des Pferdes nun tatsächlich ähnliche Pathomechanismen gelten, ist ebenfalls unklar.

Latenz

Man vermutet, dass es sich bei den in den Leukozyten nachweisbaren Viren um latente Stadien von EHV - 2 handelt [88]. B – Lymphozyten scheinen dabei die bevorzugt befallene Zellpopulation zu sein [51], [52]. Es wird allerdings spekuliert, ob bei Pferden mit Keratokonjunktivitis nicht auch das Ganglion ciliare oder sogar die Kornea selbst als Latenzorgane dienen könnten [44]. Im Falle des Ganglion ciliare stellt man sich vor, dass das Virus nach Reaktivierung möglicherweise über den N. oculomotorius erneut in Richtung Auge absteigt [24].

Wieder andere Autoren schreiben der Konjunktiva ebenfalls eine Funktion als Virusreservoir zu [24], [89]. Borchers et al. vermuten, dass hierbei die konjunktivalen Langerhanszellen latent infiziert sind [89]. Fetsch et al. sind wiederum der Ansicht, dass die Präsenz des Virus in Langerhanszellen eher auf eine Reaktivierung oder Neuinfektion als auf den Rückzugsort latenter Virusstadien hindeutet [45].

Auch wurde das Virus aus dem Ganglion trigeminale isoliert. Es wäre also denkbar, dass das Trigeminalganglion ein zusätzliches Reservoir darstellt und die Viren entlang eines Astes des N. trigeminus, der die Nasenschleimhaut innerviert, von neuem in den oberen Respirationstrakt einwandern [90]. Ferner übernehmen Äste des N. trigeminus die sensible Innervation der Konjunktiven. Deswegen vermutet Ebert, dass latent im Trigeminalganglion vorhandene equine Herpesviren über diese Trigeminusäste ebenso gut auch in das Auge gelangen könnten [24].

Zudem fand man bei zwei Ponies virale DNA im Lobus olfactorius. Eventuell beherbergen also auch olfaktorische Neurone latente Stadien, welche nach Reaktivierung entlang des N. olfactorius den Respirationstrakt erreichen [90].

3.2.2.3 Equines Herpesvirus Typ 5

Eigenschaften und Epidemiologie

In einigen Studien wird berichtet, dass EHV - 2 häufiger auftritt als EHV - 5 [91], [92]. Dem widersprechen allerdings die Daten von Wang et al., die nach wiederholten Untersuchungen bzw. bei der Kombination von PCR und kulturellem Nachweis EHV - 5 bei 89% der getesteten Fohlen und bei 100% der adulten Pferde in den peripheren Blutleukozyten nachweisen konnten. Die für dieses Projekt untersuchten Fohlen stammten aus verschiedenen Pferdepopulationen [93].

Eine andere Studie kam sogar zum Schluss, dass in Australien EHV - 5 häufiger vorkommen soll als EHV - 2 [94]. Mögliche Erklärungen für die tiefere Nachweisfrequenz von EHV - 5 in

einigen Arbeiten liefern Reubel et al.: Erstens wäre es denkbar, dass die peripheren Blutleukozyten, aus welchen der Virusnachweis in den meisten Studien erfolgte, nicht das Hauptreservoir des Virus darstellen. Zweitens könnte es sein, dass EHV - 5 in Zellkulturen vom schneller wachsenden EHV - 2 förmlich überwuchert wurde und drittens wird angenommen, dass die Anzahl der mit EHV - 5 infizierten Zellen viel geringer ist und die Wahrscheinlichkeit EHV - 5 nachzuweisen damit auch kleiner wird [91].

Im Bezug auf die genomische Heterogenität von EHV - 5 findet man im Vergleich zu EHV - 2 in der Literatur sehr widersprüchliche Angaben. Bell et al. berichten beispielsweise von weniger deutlich ausgeprägten Differenzen zwischen verschiedenen EHV - 5 – Isolaten gegenüber EHV - 2 [67]. Bestimmte Autoren fanden hingegen beim Vergleich der Proben von unterschiedlichen Pferden miteinander eine markante genomische Variabilität. Interessanterweise waren aber die Isolate, die von demselben Pferd gewonnen wurden, relativ homogen. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen könnte in der wirtsspezifischen Antigenpräsentation mittels MHC liegen [95].

Klinisches Bild

Respiratorische Symptome

Wie EHV - 2 lässt sich auch das equine Herpesvirus vom Typ 5 regelmässig bei gesunden Pferden nachweisen. Seine Beteiligung an der Entstehung klinischer Erkrankungen ist deshalb eher fraglich, da in den meisten Untersuchungen nicht zwischen latenter und aktiver Infektion unterschieden wurde [93], [96], [97].

EHV - 5 konnte aus den buffy coat – Zellen einer Stute mit Symptomen des oberen Atemtraktes isoliert werden [35], sowie aus einem Pferd, das von Australien nach England exportiert wurde und während der Quarantänezeit respiratorische Störungen entwickelte [5]. Dynon et al. wiesen das Virus bei Pferden mit serösem Nasenausfluss, Husten, Petechien und Vesikeln im Rhinopharynx, Fieber, Lymphadenopathie und gestörtem Allgemeinbefinden nach [98]. Andere Studien fanden wiederum keine Beteiligung an der Entstehung respiratorischer Krankheitserscheinungen [93], [99], [100].

In einer weiteren Arbeit mit 24 Pferden, die an equiner multinodulärer Lungenfibrose (EMPF) erkrankt waren, wird EHV - 5 eine Rolle bei der Entstehung dieses Syndroms zugeschrieben. In dieser Studie werden zwei verschiedene Formen der EMPF unterschieden. Die häufiger auftretende Form ist charakterisiert durch zahlreiche, konfluierende, fibrotische Knoten, die einen Durchmesser von 1 – 5cm erreichen können. Die veränderten Bezirke sind braun –

weiss gefärbt und mittelgradig verhärtet. Es befindet sich nur noch wenig Lungengewebe zwischen den nodulären Veränderungen. Bei der zweiten, weniger häufigeren Form ist das Lungengewebe ebenfalls mit braun – weissen Knoten durchsetzt. Diese sind aber grösser (Durchmesser von bis zu 10cm) und härter im Vergleich zur ersten Form. Allerdings ist zwischen den Knoten noch mehr funktionsfähiges Gewebe vorhanden [101].

Ophthalmologische Symptome

Ähnlich wie bei EHV - 2 findet man über EHV - 5 in der Literatur sehr gegensätzliche Berichte, was seine ätiologische Rolle bei pathologischen Veränderungen des Auges angeht. Krüdwagen berichtet z.B. von einem erfolgreichen Nachweis von EHV - 5 bei Pferden mit Konjunktivitis [57]. Auch Richter fand einen Zusammenhang zwischen nicht genauer definierten, entzündlichen Augenerkrankungen und dem Nachweis von EHV - 5 [100]. Dagegen konnte Besthorn EHV - 5 häufiger in Augentupferproben gesunder Pferde nachweisen und fand dementsprechend keinerlei Hinweise auf eine Beteiligung von EHV - 5 an der Pathogenese von Keratopathien und anderen Augenerkrankungen [55].

Auch Fetsch fand das Virus sowohl bei augenkranken als auch bei augengesunden Tieren. Aufgrund dieser Resultate schloss sie aber eine Beteiligung von EHV - 5 an der Entstehung entzündlicher Veränderungen von Kornea und Konjunktiva nicht vollständig aus, sei es als alleiniges Pathogen oder in Form eines Cofaktors zu EHV - 2 [72].

Pathogenese

Ablauf einer Infektion

Es scheint, dass sich Fohlen erst später in ihrem Leben mit EHV - 5 infizieren als mit EHV - 2. Im Alter von 6 Monaten sind dann aber die meisten Tiere Virusträger [67], [92]. Nach erfolgter Infektion vermehrt sich das Virus bevorzugt im Respirationstrakt [94] und wird über diesen, sowohl bei gesunden als auch bei an respiratorischen Störungen erkrankten Pferden, wieder ausgeschieden [67], [92], [97]. Richter vermutet, dass sich das Virus nach Infektion und Vermehrung im Respirationssystem über die Blut- und Lymphbahnen zum Auge transportieren lässt und via Endothel- oder dendritische Zellen in das Auge einwandert. Die umgekehrte Infektionsroute, d.h. dass das Virus via Konjunktiven oder Kornea in den Körper gelangt und anschliessend über den Tränennasengang auf den Respirationstrakt übergeht, wird von Richter aber ebenfalls in Betracht gezogen [100].

Fetsch glaubt, dass die equinen Herpesviren vom Typ 2 und 5 aufgrund ihrer engen Verwandtschaft und des fast identischen Gewebs- und Zelltropismus wahrscheinlich ähnliche pathogenetische Eigenschaften haben und sich bei einer Doppelinfektion gegenseitig beeinflussen [72]. Ähnliche Ansätze findet man auch bei anderen Autoren. So hält es Bell ebenfalls für möglich, dass die genetische Variabilität, trotz geringgradigerer Ausprägung, auch bei EHV - 5 für Unterschiede in der klinischen Manifestation verantwortlich sein könnte [67].

Es wäre aufgrund der Tatsache, dass EHV - 5 Leukozyten infiziert [95], [102] aber ebenso denkbar, dass dieses Virus viel mehr in Form eines immunsupprimierenden Agens wirkt und dadurch den Weg für virale und bakterielle Sekundärinfektionen ebnet. EHV - 5 wäre demzufolge eher als Cofaktor einer Mischinfektion anzusehen bzw. als sensibilisierendes Agens, das beispielsweise den Atmungstrakt anfällig macht für andere Infektionen [94], [95], [103], [104]. Diese Vermutung hatten auch Dynon et al., da sie oft nebst EHV - 5 noch andere virale Krankheitserreger aus dem gleichen Pferd isolieren konnten [98].

Eine andere Erklärung für den regelmässigen Nachweis von EHV - 5 sowie auch von EHV - 2 bei Pferden mit respiratorischen Störungen wäre, dass die Erreger, welche eigentlich zu den Symptomen geführt haben, latent vorhandene equine Herpesviren reaktivieren und diese dadurch wieder detektierbar werden [103].

Über die Entstehung der equinen multinodulären Lungenfibrose wird nach wie vor gerätselt. Eine mögliche Erklärung wäre, dass virale Zytokine die Immunreaktion in Richtung Th2 – Antwort verschieben und die Lunge dadurch vermehrt zur Fibrosierung neigt [101].

Latenz

Wie EHV - 2 etabliert auch EHV - 5 seine latenten Stadien in peripheren, mononukleären Blutzellen. In welchen genau ist noch nicht bekannt [67], [93]. Allerdings vermuten Nordengrahn et al. aufgrund der im Vergleich zu EHV - 2 geringeren Nachweisrate von EHV - 5 aus Blutleukozyten, dass diese möglicherweise nicht das Hauptreservoir dieses Virustyps darstellen [92]. Als ein weiteres, in Betracht zu ziehendes Virusreservoir sind hier die Konjunktiven zu nennen [100].

3.3 Zielsetzung dieser Arbeit

Wie aus dieser Literaturübersicht hervorgeht ist man sich über die Rolle von EHV - 2 und - 5 bei der Entstehung von entzündlichen Augenerkrankungen beim Pferd nicht einig.

Ein Ziel dieser Studie ist es deshalb zu untersuchen, ob man beim Vergleich von EHV - 2 – und - 5 – negativen, EHV - 2 – positiven, EHV - 5 – positiven sowie EHV - 2 – und - 5 – positiven, augenkranken Pferden jeweils eine spezifische Symptomatik zuordnen kann.

Desweiteren wird geprüft, ob es überhaupt Unterschiede zwischen den Prävalenzen von EHV - 2 und EHV - 5 bei augengesunden bzw. augenkranken Pferden gibt.

4. TIERE, MATERIAL UND METHODEN

4.1 Patientengruppe

4.1.1 Pferde

Die Patientengruppe bestand aus sämtlichen Pferden, die von März 2001 bis Mai 2010 am Tierspital Zürich ophthalmologisch untersucht und auf die equinen Herpesviren vom Typ 2 und Typ 5 getestet wurden. Dabei handelt es sich um all diejenigen Pferde, welche nach geltender Lehrmeinung unter Symptomen litten, welche durch eine Virusinfektion verursacht werden können. Nicht beprobt wurden Pferde mit Verletzungen, Ulzerationen und Pilzinfektionen der Augenoberfläche. Ebenfalls nicht beprobt wurden alle Tiere mit Lidveränderungen, Tumoren und Erkrankungen des Augeninneren.

Diese Gruppe beinhaltete 131 Pferde im Alter von 6 Monaten bis 29 Jahren (Durchschnittsalter 11.5 Jahre). Davon waren 53 Stuten, 68 Wallache, 9 Hengste und bei einem Pferd wurde das Geschlecht nicht festgehalten. In der Patientengruppe waren Warmblüter deutlich übervertreten (102 Tiere). Bei den restlichen Pferden handelte es sich um 9 Vollblüter, 7 Kaltblüter, 9 Ponies, 3 Traber und 1 Pferd unbekannter Rasse.

4.1.2 Verarbeitung der Daten

Die Daten der Patientengruppe wurden anhand der Krankengeschichten erhoben. Dazu wurden die Befunde von dem Tag verwendet, an welchem auch die Konjunktivalabstriche für den Nachweis der Herpesviren entnommen wurden. Bei der Patientengruppe wurde nur jeweils das erkrankte Auge beprobt. Die Befunde wurden in eine Exceltabelle eingefügt und nach Schweregrad bzw. Ausprägung geordnet.

4.2 Kontrollgruppe

4.2.1 Pferde

Als Kontrollgruppe dienten augengesunde Pferde des schweizerischen Nationalgestüts in Avenches, des nationalen Pferdezentrams in Bern und des Kompetenzzentrums für Veterinärdienst und Armeetiere der Kaserne Sand bei Bern. Die Kontrollgruppe bestand aus 163 Pferden im Alter von 3 bis 27 Jahren (Durchschnittsalter 9.3 Jahre) und beinhaltete 61 Stuten, 81 Wallache und 21 Hengste. Von diesen waren 6 Vollblüter, 82 Warmblüter, 52 Kaltblüter, 10 Halbblüter, 11 Traber und 2 Maultiere.

4.2.2 Untersuchung

Eine ophthalmologische Untersuchung beider Augen erfolgte in leicht abgedunkelter Umgebung am nicht sedierten Pferd. Zuerst wurde der Drohreflex getestet und darauf geachtet, ob das Pferd Augenausfluss, Blepharospasmus oder andere Anzeichen einer okulären Irritation zeigte. Die vorderen Augenabschnitte wurden mittels Spaltlampe untersucht, der Fundus mit direktem Ophthalmoskop. Bei Verdacht auf eine Hornhautläsion wurde zusätzlich ein Fluoreszeintest durchgeführt.

Die Befunde sowie das Signalement des jeweiligen Pferdes wurden in einer vorbereiteten Liste festgehalten. In diese Liste wurden auch die Tiere eingetragen, von denen man schlussendlich keine Probe entnahm, entweder weil sie ein Ausschlusskriterium erfüllten oder eine Untersuchung bzw. Probenentnahme ohne Sedation nicht möglich war.

4.2.3 Ausschlusskriterien

Pferde mit Anzeichen von Konjunktivitis, Hornhautveränderungen jeglicher Art, Katarakten oder Verdacht auf ERU wurden von der Studie ausgeschlossen. Ein Pferd konnte aufgrund von Schürfwunden nicht am Auge untersucht werden.

4.2.4 Probenentnahme

Die Beprobung erfolgte nur jeweils aus einem Auge. Ein Zufallsgenerator (erstellt mit Excel) wählte vor der Probenentnahme zufällig entweder das linke oder rechte Auge aus.

Die Gewinnung der Konjunktivalabstriche fand nach vorheriger lokaler Betäubung durch 0.4% Oxybuprocaine (Novesin®, OmniVision AG, Neuhausen) oder 0.5% Proxymetacaine (Alcaine®, OmniVision AG, Neuhausen) mittels Cytobrush statt. Hierfür wurde die Cytobrush in den Bindehautsack eingeführt und einige Male rotiert. Die Nickhaut befand sich dabei zwischen Zytobürstchen und Hornhaut und verhinderte somit eine Verletzung der Kornea durch die feinen Borsten der Cytobrush. Anschliessend wurden die Spitzen der Bürstchen in ein steriles Blutröhrchen ohne Zusatz verbracht und bis zum Transport ins Labor kühl gelagert.

4.3 Aufarbeitung der Konjunktivalabstriche

Zur Verarbeitung wurden die Proben in das IDEXX VetMed Labor nach Ludwigsburg gesandt. Dort wurden sie in 500µl PBS (Phosphate buffered Saline) ausgeschüttelt und anschliessend 200µl dieses Lysats für die DNA – Extraktion mittels QIAmp® DNA Mini Kits (QUIAGEN Hilden) eingesetzt. Das Volumen des Lysats verringerte sich dadurch auf 50µl.

Die darauffolgende Polymerasekettenreaktion zum Nachweis der viralen DNA erfolgte als nested PCR, wie sie Reubel et al. [91] beschrieben.

4.3.1 Prinzip der nested PCR

Bei der nested PCR handelt es sich um ein spezielles Verfahren, bei dem zwei separate Polymerasekettenreaktionen aufeinanderfolgen. Der erste Zyklus entspricht einer normalen PCR. Für den zweiten Durchgang wird der Probenansatz in ein neues Röhrchen überführt und ein anderes Primerpaar verwendet, das Sequenzen innerhalb der ursprünglich verwendeten Zielsequenz erkennt. Dadurch kommt es zur Amplifikation eines zweiten, kürzeren DNA – Stücks.

Mittels dieser Modifikation konnte die Sensitivität dieser Methode massiv gesteigert werden. Zudem werden durch den Transfer in ein neues Röhrchen Inhibitoren verdünnt, die möglicherweise den Reaktionsablauf stören [105].

4.3.2 nested PCR nach Reubel et al. [91]

Primer

Reubel et al. verwendeten für die Primer Sequenzen des Glykoprotein B – Gens [27] von EHV - 2 und für EHV - 5 jene des Thymidinkinase – Gens [91]. Die Festlegung der Amplifikationsbedingungen, wie optimale Primersequenz, erwartete Produktlänge, Lokalisation dieser Produkte innerhalb der Zielsequenz und die geeignete Temperatur für das Primerannealing, erfolgte mittels Computersoftware (Geneworks und Amplify) [91].

Polymerasekettenreaktion

Für diese nested PCR wurden drei verschiedene Primer pro Virus eingesetzt. Die jeweiligen reverse Primer kamen in beiden Durchgängen der PCR zum Einsatz.

Für den ersten Vermehrungszyklus wurden 5µl des zuvor hergestellten Lysats mit 45µl der Reaktionslösung vermischt. Diese enthielt 50mM KCl, 10mM Tris – hydrochlorid (pH 8.3), 1.5mM MgCl₂, 0.01% Gelatine, je 200mM dATP, dCTP, dGTP und dTTP, sowie 15µmol von

jedem Primer und 2 Einheiten Vent (exo-) Polymerase. Anschliessend erfolgte die Denaturierung der DNA für 5min bei 95°C. Die nachfolgende Vermehrung fand in 35 Amplifikationszyklen statt, die jeweils aus 1min Denaturierung bei 95°C, 1.5min Annealing bei 60°C und 1min Extension bei 72°C bestanden. Die dafür nötigen zeitlich begrenzten Temperaturschwankungen wurden durch den Thermocycler Biometra TRIO Thermoblock® sichergestellt.

Von den Produkten des ersten Vermehrungszyklus wurde 1µl in ein neues Röhrchen überführt und 49µl einer zweiten Reaktionslösung, die anstelle des initial verwendeten forward Primers einen nested forward Primer enthielt, beigelegt. Ansonsten lief der zweite Zyklus unter analogen Bedingungen ab [55], [91].

4.3.3 Multiplex PCR

Eine weitere Modifikation der Polymerasekettenreaktion ist deren Einsatz als multiplex – Verfahren. Dabei werden für einen Durchgang mehrere unterschiedliche Primerpaare eingesetzt um mehrere verschiedene Zielsequenzen nachzuweisen [105]. In diesem Fall wurden im ersten Vermehrungszyklus die äusseren Primerpaare, im zweiten die inneren Primerpaare von EHV - 2 und EHV - 5 kombiniert [91].

4.3.4 Analyse der amplifizierten DNA

Die Auswertung der erhaltenen PCR – Produkte geschah anschliessend mittels Gelelektrophorese. Dazu wurden 10µl der Produkte, 2% Agarose und 0.5X Tris – Phosphate/EDTA Elektrophoresepuffer verwendet [91]. Die Visualisierung der Banden erfolgte mittels Ethidiumbromidfärbung. Die dadurch sichtbar gewordenen Muster wurden mit der Positivkontrolle verglichen und im Falle einer Übereinstimmung als positives Resultat gewertet. Die Bedingungen, dass man ein Resultat für negativ befand, waren die Abwesenheit einer Bande und eine negative Negativkontrolle [55].

4.3.5 Empfindlichkeit der Methode

Für einen positiven Virusnachweis sind mindestens 10 Genomkopien notwendig. Vom Ausgangsmaterial werden allerdings nur 4% für die PCR – Analyse verwendet, das heisst in der Tupferprobe müssen mindestens 250 Kopien des viralen Erbguts vorliegen, was in der Regel gegeben ist [55].

4.4 Statistische Auswertung

Die statistischen Vergleiche der einzelnen Gruppen erfolgten mittels χ^2 - und Fisher's – Exact – Test (wenn der Stichprobenumfang < 5) und die Analyse kontinuierlicher Daten mittels t – Test. Als signifikant wurden p – Werte < 0.05 bezeichnet, als nicht signifikant solche > 0.05 .

Die Resultate wurden nur auf den α – Fehler, nicht aber auf den β – Fehler (Power) getestet. Es handelt sich hierbei also nur um eindeutige und nicht etwa um uneindeutige Resultate.

Für diese Berechnungen sowie für die Bestimmung des nötigen Stichprobenumfangs der Kontrollgruppe wurde das Statistikprogramm „STATA“ (StataCorp., 2009; STATA Statistical Software: Release 11.0; College Station, TX, USA: StataCorp LP) verwendet.

5. RESULTATE

Da es sich bei dieser Arbeit um eine Querschnittsstudie handelt, wurde das Resultat zum Entnahmezeitpunkt als positiv oder negativ bewertet. Unter einer Monoinfektion wird im Folgenden eine Infektion mit EHV - 2 oder EHV - 5 verstanden, unter einer Doppelinfection eine Infektion mit beiden Viren. Zudem wird in den folgenden Kapiteln der Begriff EHV - negativ für Pferde verwendet, bei welchen weder EHV - 2 noch EHV - 5 nachgewiesen wurde. Es werden nur jeweils diejenigen Vergleiche aufgeführt, die ein signifikantes Resultat lieferten.

5.1 Ergebnisse

5.1.1 Vergleiche zwischen augenkranken, EHV – positiven und EHV – negativen Pferden

Von den 131 augenkranken Pferden waren 68 (51,9%) EHV – negativ, 6 (4,6%) nur für EHV - 2 positiv, 41 (31,3%) nur EHV - 5 – positiv und 16 (12,2%) waren mit beiden Viren infiziert.

5.1.1.1 Vergleich der okulären Symptome zwischen EHV - 2 – positiven und EHV – negativen Pferden

Bei diesem Vergleich konnten nur bei den Merkmalen Blepharospasmus und Epiphora signifikante Unterschiede zwischen EHV - 2 – positiven und EHV – negativen Pferden festgestellt werden.

EHV - 2 – positive Pferde zeigen signifikant weniger Blepharospasmus als EHV – negative Pferde (4/6 Pferden bzw. 67% und 33/68 bzw. 48%, $p = 0.032$). Die beiden EHV - 2 – positiven Pferde mit Blepharospasmus hatten in einem Fall einen leicht- bis mittelgradigen und im anderen Fall einen mittel- bis hochgradigen Blepharospasmus. Bei den übrigen EHV – negativen Pferden war der Blepharospasmus bei 1/68 (1,5%) sehr mild, bei 21/68 (31%) leichtgradig, bei 2/68 (3%) mittelgradig und bei 3/68 (4,5%) hochgradig ausgeprägt und bei 8/68 (12%) wurde er nicht genauer eingeteilt.

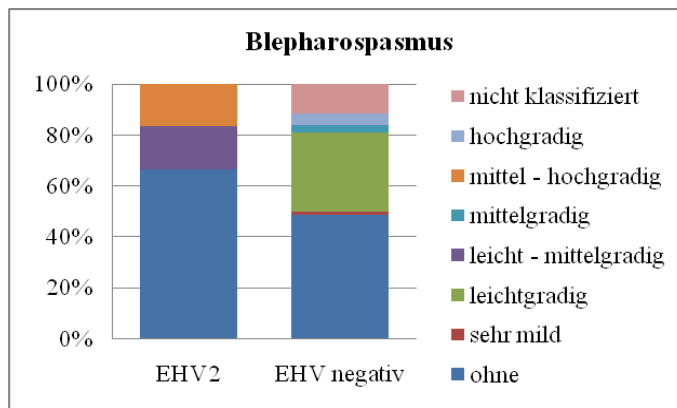


Diagramm 1: Blepharospasmus – Vergleich von EHV - 2 – infizierten mit nicht – infizierten Pferden.

EHV - 2 – positive Tiere wurden signifikant häufiger ($p = 0.025$) mit Epiphora, die zwar nicht weiter klassifiziert wurde (1/6 bzw. 17%), oder Krusten im medialen Canthus (2/6 bzw. 33%) vorgestellt als Pferde, die weder mit EHV - 2 noch mit EHV - 5 infiziert waren. Von diesen hatten 4/68 (6%) eine leichtgradige, 2/68 (3%) eine mittelgradige, 2/68 (3%) eine hochgradige, 6/68 (9%) eine nicht weiter klassifizierte Epiphora und 54/68 (79%) wiesen gar keine auf. Im Gegensatz dazu zeigten von den EHV - 2 – infizierten Pferden nur 3/6 (50%) keine Epiphora.

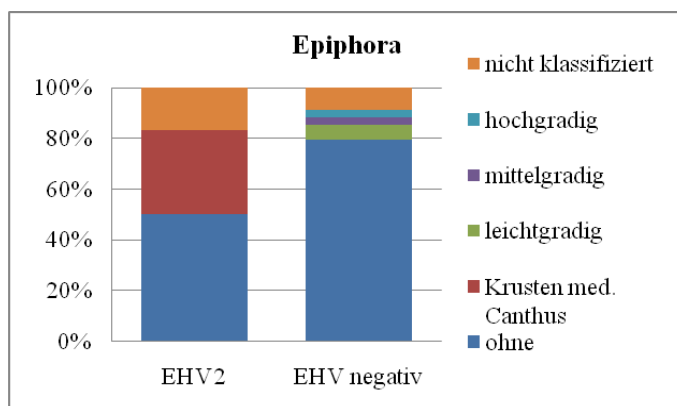


Diagramm 2: Epiphora – Vergleich von EHV - 2 – infizierten mit nicht – infizierten Pferden.

5.1.1.2 Vergleich der okulären Symptome zwischen EHV - 5 – positiven und EHV – negativen Pferden

Der einzige signifikante Unterschied ($p = 0.048$) zwischen diesen beiden Gruppen lag in der Ausprägung der Epiphora. EHV - 5 – positive Tiere litten etwas weniger häufig (30/41 bzw. 73%) an Epiphora als EHV – negative Pferde (54/68 bzw. 79%). Zudem scheint die Epiphora bei denjenigen EHV - 5 – positiven Tieren, die tränende Augen aufweisen, oft nur leichtgradig (4/41 bzw. 10%) bzw. als Krusten im medialen Canthus (4/41 bzw. 10%) ausgeprägt zu sein. Nur 2/41 (5%) EHV - 5 – infizierten Pferden hatten eine mittelgradige und 1/41 (2.5%) sogar eine hochgradige Epiphora. Bei den EHV – negativen, welche mit Epiphora vorgestellt

wurden, wiesen 4/68 (6%) eine leichtgradige, 2/68 (3%) eine mittelgradige, 2/68 (3%) eine hochgradige und 6/68 (9%) eine nicht genauer kategorisierte Epiphora auf.

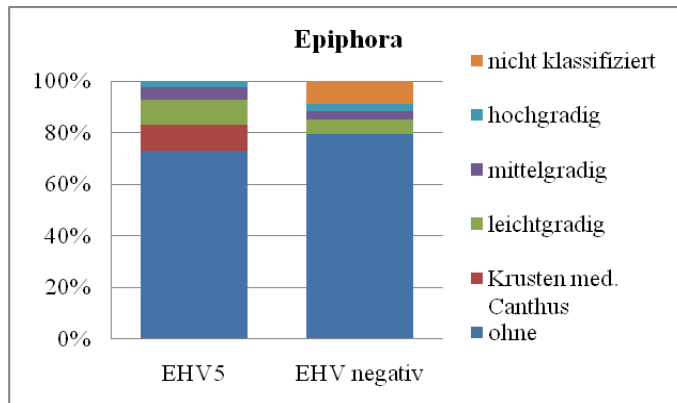


Diagramm 3: Epiphora – Vergleich von EHV - 5 – infizierten mit nicht – infizierten Pferden.

5.1.1.3 Vergleich der okulären Symptome zwischen EHV - 2 – und - 5 – positiven und EHV – negativen Pferden

Pferde, welche mit EHV - 2 und - 5 infiziert waren, litten signifikant häufiger an einer Konjunktivitis als EHV – negative Pferde (5/16 bzw. 31% und 3/68 bzw. 4%, $p = 0.001$). EHV – negative hatten dementsprechend vermehrt Keratokonjunktivitiden (65/68 bzw. 96%) im Vergleich zu den für beide Viren positiven Pferden (11/16 bzw. 69%).

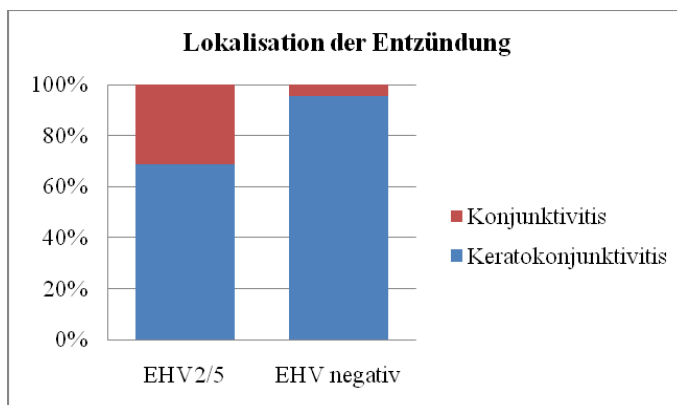


Diagramm 4: Lokalisation der Entzündung – Vergleich von EHV - 2/5 – infizierten mit nicht – infizierten Pferden.

Bei der Prüfung des Blendreflexes kam es bei EHV - 2 – und - 5 – positiven Pferden häufiger vor, dass dieser Reflex aufgrund eines hochgradigen Blepharospasmus nicht beurteilt werden konnte als bei den nicht – infizierten (2/16 bzw. 12% und 1/68 bzw. 1%, $p = 0.044$). Bei den übrigen EHV – positiven Tieren wurde der Blendreflex bei 3/16 (19%) nicht untersucht und bei 11/16 (69%) war er vorhanden. Von den EHV – negativen wiesen 61/68 (90%) einen normalen Blendreflex auf und bei 6/68 (9%) wurde er nicht beurteilt.

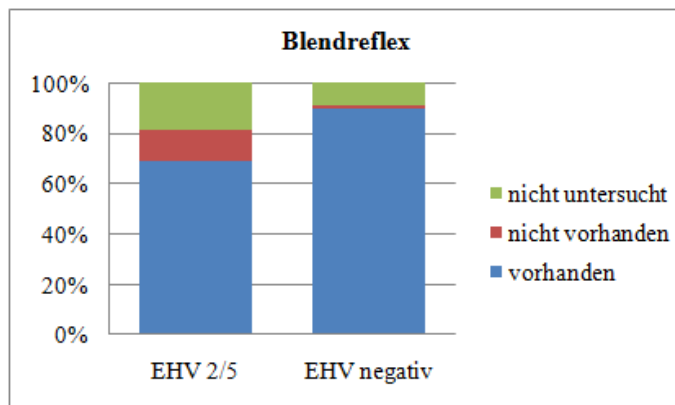


Diagramm 5: Blendreflex – Vergleich von EHV - 2/5 – infizierten mit nicht – infizierten Pferden.

Auch die Nickhaut war bei den doppelinfizierten Pferden häufiger verändert, als bei den nicht – infizierten ($p = 0.038$). So wies eines der 16 EHV - 2 – und - 5 – infizierten Tiere (6%) eine gerötete Nickhaut auf, wohingegen keines der EHV – negativen Pferde eine veränderte Nickhaut hatte.

Weiter wurden weniger EHV - 2 – und - 5 – positive Pferde ohne Epiphora vorgestellt als nicht – infizierte Tiere (11/16 bzw. 69% und 54/68 bzw. 79%, $p = 0.002$). Die restlichen fünf infizierten Pferde wiesen in 4/16 Fällen (25%) Krusten im medialen Canthus auf und bei 1/16 (6%) wurde der Grad der Epiphora nicht weiter klassifiziert. Von den verbleibenden, nicht – infizierten Tieren hatten 4/68 (6%) eine leichtgradig ausgeprägte Epiphora, 2/68 (3%) eine mittelgradige, 2/68 (3%) eine hochgradige und bei 6/68 (9%) wurde das Ausmass der Epiphora nicht näher beschrieben.

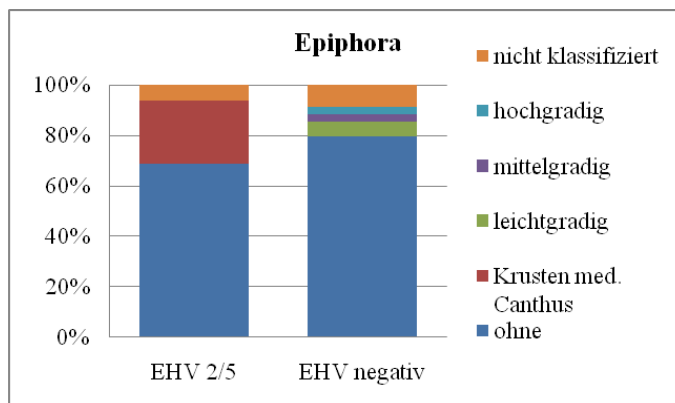


Diagramm 6: Epiphora – Vergleich von EHV - 2/5 – infizierten mit nicht – infizierten Pferden.

Es konnte zudem gezeigt werden, dass EHV - 2 – und - 5 – infizierte Pferde signifikant häufiger ($p = 0.010$) eine andere Art von Augenausfluss hatten als nicht – infizierte: 2/16 (12.5%) hatten nämlich purulenten, 1/16 (6.25%) hatte seromukösen und 1/16 (6.25%) mukösen Ausfluss. Die übrigen 12/16 (75%) zeigten keinerlei Ausfluss. Von den EHV – negativen Pferden wurden 65/68 (95.5%) ohne, 1/68 (1.5%) mit mukopurulentem, 1/68 (1.5%) mit mukösem und 1/68 (1.5%) mit weisslichem Augenausfluss vorgestellt.

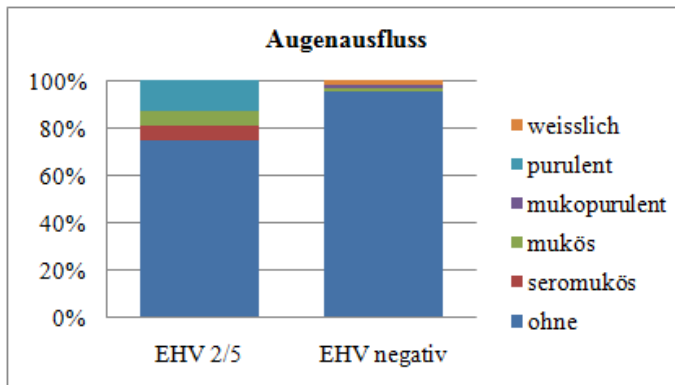


Diagramm 7: Ausfluss – Vergleich von EHV - 2/5 – infizierten mit nicht – infizierten Pferden.

5.2.2 Vergleiche zwischen augenkranken, EHV – positiven Pferden

In einer zweiten Vergleichsserie wurden zusätzlich die EHV - 2 –, EHV - 5 – bzw. EHV - 2 – und - 5 – positiven Pferde einander gegenübergestellt, um allfällige Unterschiede in der Symptomatik der verschiedenen Viren festzustellen.

5.2.2.1 Vergleich der okulären Symptome zwischen EHV - 2 – und EHV - 2 – und - 5 – positiven Pferden

Beim Vergleich dieser beiden Gruppen konnten keinerlei signifikante Unterschiede gefunden werden.

5.2.2.2 Vergleich der okulären Symptome zwischen EHV - 2 – und EHV - 5 – positiven Pferden

Die beiden Gruppen der EHV - 2 – und EHV - 5 – positiven Tiere unterschieden sich nur im Merkmal Blepharospasmus ($p = 0.047$).

Bei dem Merkmal Blepharospasmus war die Verteilung zwischen den Gruppen etwa gleich, d.h. je etwa zwei Drittel waren ohne (4/6 bei den EHV - 2 – positiven und 27/41 bei den EHV - 5 – positiven) und je etwa ein Drittel mit Blepharospasmus (2/6 bei den EHV - 2 – positiven und 14/41 bei den EHV - 5 – positiven). Es scheint aber geringfügige Differenzen im Schwe-

regrad des Blepharospasmus zu geben. So ist der Blepharospasmus bei den beiden EHV - 2 – infizierten Pferden in einem Fall leicht- bis mittelgradig ausgeprägt und bei dem anderen mittel- bis hochgradig. Bei den verbleibenden 14 EHV - 5 – positiven Pferden mit Blepharospasmus wurde er bei 2 Pferden nicht genauer eingeteilt. Von den übrigen 12 Tieren litten 7 (58.33%) an einem leichtgradigen, 1 (8.33%) an einem leicht- bis mittelgradigen und 4 (33.33%) an einem mittelgradigen Blepharospasmus. D.h. zwei Drittel der EHV - 5 – positiven Pferde hatten nur einen leicht- bis leicht- bis mittelgradigen Blepharospasmus, was bei den EHV - 2 – positiven nur bei 50% der Fall war (allerdings war auch hier die Anzahl der Pferde relativ klein).

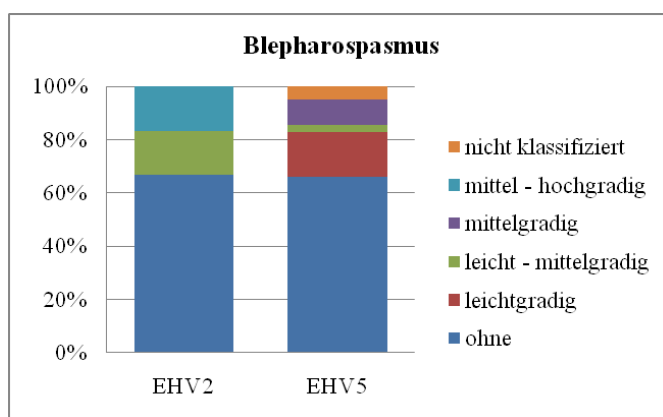


Diagramm 8: Blepharospasmus – Vergleich von EHV - 2 – infizierten mit EHV - 5 – infizierten Pferden.

5.2.2.3 Vergleich der okulären Symptome zwischen EHV - 5 – und EHV - 2 – und - 5 – positiven Pferden

Bei der Gegenüberstellung dieser beiden Pferdekategorien kamen beim Vergleich der Merkmale Drohreflex, Blendreflex und Lidreflex signifikante Unterschiede zum Vorschein (p jeweils = 0.026), wobei die Verteilung bei allen drei Reflexen identisch war. So wurden diese bei den EHV - 5 – positiven Tieren bei 3/41 (7%) nicht untersucht und bei den übrigen 38/41 (93%) waren sie immer vorhanden. Bei den EHV - 2 – und - 5 – positiven wurden die Reflexe bei 3/16 (18.5%) Pferden nicht überprüft. Bei den übrigen 13 waren sie bei 11 (85%) auslösbar und bei 2 (15%) aufgrund eines hochgradigen Blepharospasmus nicht beurteilbar.

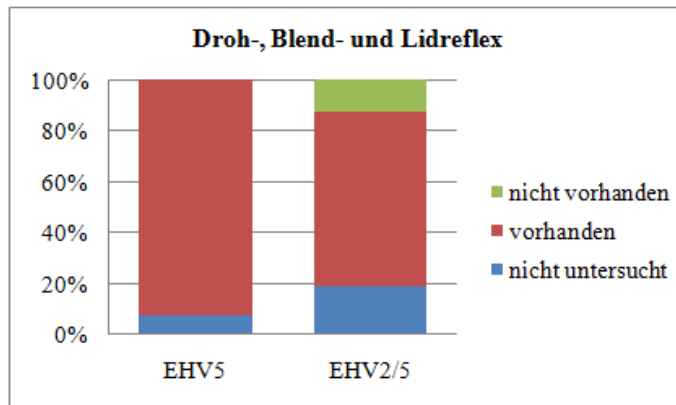


Diagramm 9: Reflexe – Vergleich von EHV - 5 – infizierten mit EHV - 2/5 – infizierten Pferden.

5.2.2 Vergleich zwischen augenkranken und augengesunden Pferden

Bei den augengesunden Pferden waren von 163 Tieren 94 (57.7%) EHV – negativ, 10 (6.1%) EHV - 2 – positiv, 46 (28.2%) EHV - 5 – positiv und 13 (8.0%) waren sowohl EHV - 2 – als auch EHV - 5 – positiv.

Wie schon aufgrund der Ähnlichkeit der Prozentzahlen zu erahnen ist, fand man zwischen den Prävalenzen dieser beiden Herpesviren bei den augengesunden bzw. augenkranken Pferden keinen signifikanten Unterschied ($p = 0.510$).

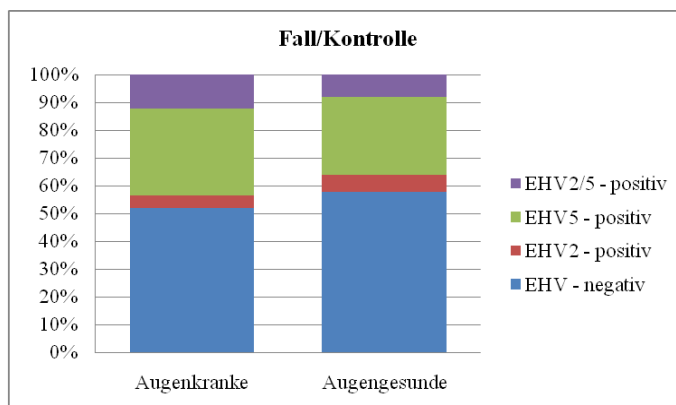


Diagramm 3: Fall/Kontrolle – Vergleich der Prävalenzen zwischen augenkranken und augengesunden Pferden.

6. DISKUSSION

6.1 Untersuchungen auf EHV - 2 und EHV - 5 bei augenkranken bzw. augengesunden Pferden

6.1.2 Test- und Kontrollgruppe der vorliegenden Studie

Die Testgruppe setzte sich aus 131 Pferden zusammen, die zwischen 2001 und 2010 am Tierhospital Zürich in der Abteilung für Ophthalmologie vorgestellt und auf die equinen Herpesviren vom Typ 2 und 5 getestet wurden.

Die Kontrollgruppe bestand aus 163 Tieren von drei verschiedenen Pferdehaltungen, die keinerlei ophthalmologische Symptome zeigten und bei denen auch keine Anhaltspunkte auf aktive Krankheitsprozesse im vorderen Augenabschnitt gefunden wurden.

Da Ebert EHV - 2 bei Maultieren ebenfalls nachweisen konnte [24] und serologische Hinweise auf mögliche Infektionen anderer Equiden bestehen [106], [107], wurden die im Rahmen dieser Studie getesteten Maultiere auch in die Kontrollgruppe mit einbezogen.

6.1.3 Vergleiche innerhalb der Testgruppe

6.1.3.1 Vergleiche EHV – positiver mit EHV – negativen, augenkranken Pferden

Bei dem Vergleich von EHV - 2 – positiven und EHV – negativen Pferden gab es bei den Symptomen nur signifikante Unterschiede in den Kategorien Blepharospasmus und Epiphora. So zeigten EHV - 2 – positive Pferde signifikant weniger häufig Blepharospasmus, dafür wiesen sie öfter Epiphora auf. Demnach scheint EHV - 2 wohl mit einer gewissen Reizung des Auges einherzugehen, doch ist diese nicht so stark, dass das Tier dadurch einen Blepharospasmus zeigen würde.

Auch die Gegenüberstellung von EHV - 5 – positiven und EHV – negativen Tieren ergab, dass EHV - 5 wohl nur mit einer geringgradigen Reizung des Auges assoziiert ist. Denn EHV - 5 – infizierte Pferde litten signifikant weniger häufig an Epiphora als nicht – infizierte. Wenn eine solche dennoch vorhanden war, dann eher von geringem Ausmass.

Mit EHV - 2 – und - 5 – infizierte Pferde litten häufiger an einer Konjunktivitis als die nicht – infizierten, bei welchen vermehrt eine Keratokonjunktivitis auftrat. Bei den doppelinfizierten Tieren kam es zudem öfter vor, dass der Blendreflex nicht beurteilt werden konnte wegen eines hochgradigen Blepharospasmus. Weiter hatten diese Pferde häufiger Epiphora oder andersartigen Augenausfluss. Auch die Nickhaut war statistisch gesehen häufiger verändert.

Allerdings bestand die Gruppe der Pferde, die Läsionen an der Nickhaut aufwiesen, nur gerade aus einem Tier.

Möglicherweise begünstigt die bei einer Doppelinfektion mit beiden Viren auftretende Immunsuppression bakterielle Sekundärinfekte. Dies könnte auch die deutlichere Ausprägung der anderen Symptome gegenüber den EHV – negativen Tieren erklären.

6.1.3.2 Vergleiche EHV – positiver, augenkranker Pferde untereinander

EHV - 2 – und EHV - 5 – positive unterschieden sich nur im Merkmal Blepharospasmus. Beide Gruppen zeigten etwa gleich häufig einen Blepharospasmus, doch war er bei EHV - 5 – positiven Pferden tendenziell weniger ausgeprägt als wenn EHV - 2 nachgewiesen werden konnte. Dieser Befund würde wiederum zu den Ergebnissen der vorhergehenden Vergleiche passen, die besagen, dass EHV - 5 eher mit milderer Symptomen vergesellschaftet ist. Bei dieser Aussage ist aber zu berücksichtigen, dass mittels PCR nicht zwischen latentem und aktivem Virus unterschieden werden kann. Dementsprechend ist diese Vermutung nur dann zutreffend, wenn tatsächlich aktives, also lytisches Virus nachgewiesen wurde.

Beim Vergleich EHV - 5 – positiver mit doppelinfizierten Pferden kam es bei den EHV - 2 – und - 5 – positiven Tieren häufiger vor, dass der Droh-, Blend- und Lidreflex aufgrund eines hochgradigen Blepharospasmus nicht beurteilt werden konnte. Auch hier zeichnet sich wiederum ab, dass eine Doppelinfektion schlimmere Auswirkungen hat als wenn nur ein Virustyp nachgewiesen wurde. Möglicherweise lässt sich das ebenfalls durch die Begünstigung von Sekundärinfektionen, welche den Schweregrad des Krankheitsbildes weiter steigern, erklären.

6.1.4 Vergleich der Testgruppe mit der Kontrollgruppe

Die ermittelten Prävalenzen von EHV - 2 und EHV - 5 in der Test- bzw. Kontrollgruppe waren fast identisch. In der Testgruppe waren 4.6% mit EHV - 2 infiziert, 31.3% mit EHV - 5 und bei 12.2% konnten beide Viren in der Konjunktivaltupferprobe nachgewiesen werden. In der Kontrollgruppe wurden 6.1% positiv auf EHV - 2 getestet, 28.2% auf EHV - 5 und 8% waren für beide Viren positiv.

Es muss also in Betracht gezogen werden, dass es sich beim Nachweis der beiden fraglichen γ – Herpesviren um einen reinen Zufallsbefund handeln könnte und diese tatsächlich nichts mit der Entstehung von Keratokonjunktivitiden beim Pferd zu tun haben. Dies würde die fast

identische Verteilung der einzelnen Viren in der Test- und Kontrollgruppe erklären und zudem die Resultate früherer Studien [55], [72], [108] bestätigen.

Es ist allerdings zu bedenken, dass die Testgruppe dieser Studie nur aus Pferden bestand, bei denen subjektiv der Verdacht auf eine Herpesinfektion geäußert und dementsprechend eine Herpesprobe entnommen wurde. Dadurch wurden möglicherweise wichtige positive Befunde nicht erfasst. Demzufolge könnte es sein, dass in der Gruppe der augenkranken Pferde für beide Viren eine zu tiefe Prävalenz vorgetäuscht wird.

Der Grund, warum diese beiden Viren regelmässig sowohl in augengesunden, als auch in augenkranken Pferden nachgewiesen werden können, bleibt weiterhin unklar. Vielleicht sind EHV - 2 und - 5 tatsächlich nicht als Primärerreger von Keratokonjunktivitiden anzusehen, sondern viel mehr als initiale, immunsupprimierende Agentien, die nur zusammen mit anderen belebten oder unbelebten Faktoren zu Horn- und Bindehautentzündungen führen, wie das schon von Ebert und Fetsch vermutet wurde [24], [72].

Eine andere Variante, die sich auf die Studien von Bell sowie Browning und Studdert stützt [67], [70], wäre, dass die beiden fraglichen Herpesviren aufgrund ihrer genetischen Heterogenität auch Unterschiede in der Virulenz aufweisen und so je nach Virusstamm entweder zu entzündlichen Augenveränderungen führen können oder eben nicht.

Zudem ist zu berücksichtigen, dass die Konjunktiven womöglich als Latenzort von EHV - 2 und - 5 dienen [24], [89], [100]. Dies könnte bedeuten, dass man in den Cytobrush – Proben von den augenkranken sowie den augengesunden Pferden kein aktives, sondern nur latent vorhandenes Virus nachgewiesen hat, da man bekanntlich mittels PCR nicht zwischen latentem und aktivem Virus unterscheiden kann. Vielleicht verursacht die oben erwähnte genetische Heterogenität auch unterschiedliche Präferenzen was den Latenzort anbelangt. Dies würde erklären, weshalb man bei einigen Pferden diese latenten Viren findet und bei anderen nicht.

Angenommen es würde sich bei den nachgewiesenen Erregern nun doch um aktive Viren handeln, müsste zusätzlich bedacht werden, dass die Entnahme der Augentupferproben höchst wahrscheinlich nicht bei allen Pferden während desselben Infektionsstadiums stattfand. Dadurch könnte es sein, dass das Virus bei einigen Tieren noch nachweisbar war und bei anderen bereits nicht mehr. Diese Hypothese würde dann allerdings für eine Latenz ausserhalb der Augenoberfläche sprechen. Denn wenn die Latenz tatsächlich in der Horn- oder Bindehaut

stattfinden würde, dann müssten die Viren, unabhängig vom Infektionsstadium, bei allen befallenen Pferden nachweisbar sein.

Wie die Latenz gehört aber auch die Reaktivierung aus diesem Stadium mit erneuter Virusausscheidung zu den charakteristischen Merkmalen der Herpesviren. Eine mögliche Ursache hierfür ist die Verabreichung von Glucocorticoiden [49]. Tatsächlich waren einige der erkrankten, positiv getesteten Pferde mit cortisonhaltigen Augentropfen vorbehandelt und bei einem Pferd, bei dem beide Viren nachgewiesen wurden, bestand der Verdacht auf ein equines Cushing – Syndrom. Wahrscheinlich sind aber noch weitere Cofaktoren für eine Reaktivierung nötig, da bei weitem nicht alle positiv getesteten Tiere, insbesondere diejenigen der augengesunden Kontrollgruppe, Cortison erhielten.

Nasisse et al. diskutierten über einen weiteren Zusammenhang zwischen Reaktivierung und Virusnachweis in Augentupferproben, dies aber vor allem bei Tieren mit Augenerkrankungen. Die Forschergruppe untersuchte nämlich die Assoziation zwischen der Nachweisrate von FHV - 1 und dem Auftreten der eosinophilen Keratitis bzw. von Hornhautsequestern. Allerdings entdeckten sie, im Gegensatz zu der vorliegenden Studie, bei den erkrankten Katzen signifikant häufiger Herpesviren als bei den gesunden Kontrolltieren. Diese Ergebnisse erklärten sich die Forscher damit, dass der Nachweis von FHV - 1 auch die Folge einer Stimulation sensorischer Nerven durch eine Hornhautreizung sein könnte. Denn man fand heraus, dass eine solche Stimulation latent in Neuronen vorhandene Viren reaktivieren kann und diese dadurch von neuem ausgeschieden werden [109]. Möglicherweise trifft diese Hypothese, unter der Annahme, dass man tatsächlich aktives Virus nachgewiesen hat, auch auf Pferde mit Hornhautproblemen zu. Allerdings ist zu bemerken, dass es sich bei FHV - 1 um ein α – Herpesvirus handelt und es dadurch nur beschränkt für einen Vergleich mit γ - Herpesviren geeignet ist. Die hier aufgestellte Hypothese würde aber zu der Vermutung von Ebert passen, der annahm, dass latent im Ganglion trigeminale vorhandenes Virus nach seiner Reaktivierung über Äste des N. trigeminus erneut ins Auge gelangen könnte [24]. Natürlich würde dies nur den Nachweis von EHV - 2 und - 5 bei augenkranken Pferden erklären.

Stiles und Pogranichniy beschäftigten sich ebenfalls mit dem feline Herpesvirus Typ 1. Ihnen gelang es infektiöses FHV - 1 in den Hornhäuten von acht augengesunden Katzen mittels rtPCR nachzuweisen. Sie vermuteten unter anderem, dass es sich dabei um eine persistente *low level* Infektion handeln könnte, bei welcher sich das Virus zwar vermehrt, aber keine

Symptome hervorruft [110]. Würde dies auch auf die equinen Herpesviren zutreffen, wäre das im Gegenzug zur Studie von Nasisse et al. eine denkbare Erklärung für einen positiven Virusnachweis bei augengesunden Pferden.

Ferner kennt man in der Humanophthalmologie unter dem Namen Thygeson's Keratitis das Krankheitsbild einer oberflächlichen, punktförmigen Keratitis [111]. Dies würde also eigentlich dem Bild einer Keratitis entsprechen, das man sich im Zusammenhang mit Herpesviren beim Pferd vorstellt [18], [59], [64]. Die Thygeson's Keratitis ist gekennzeichnet durch epitheliale, punktförmige Hornhautläsionen, die manchmal von subepithelialen Trübungen begleitet werden und mit Fluoreszein anfärbbar sind. Es gibt aber auch atypische Fälle, bei welchen die Hornhautveränderungen mehr diffus und eher in Aggregaten erscheinen als im scheinbar typischen punktförmigen Muster. Betroffene zeigen teilweise eine Reizung des Auges mit Photophobie, Epiphora und Fremdkörpergefühl, manchmal können solche Symptome aber auch fehlen und man findet nur die Veränderungen in der Hornhaut. Die Krankheit verläuft rezidivierend, wobei die symptomfreien Phasen mehrere Monate bis Jahre dauern können ehe die Veränderungen wieder auftreten. Weiter ist zu erwähnen, dass es sich hierbei meist um ein bilaterales Problem handelt, obwohl bei einzelnen Schüben manchmal nur ein Auge betroffen sein kann [111], [112].

Als Thygeson dieses Krankheitsbild vor 50 Jahren das erste Mal beschrieb, vermutete er eine virale Ätiologie. Bisher konnte allerdings kein spezifischer Erreger oder eine Assoziation mit einer systemischen Erkrankung nachgewiesen werden. Andere Autoren vermuten eine immunpathologische Genese, was durch die Tatsache, dass die Krankheit sehr gut auf die Behandlung mit Glucocorticoiden und Cyclosporin anspricht, unterstützt wird [111], [112]. Del Castillo et al. glauben, dass diese pathologische Immunreaktion bei genetisch prädisponierten Personen eventuell durch eine virale Infektion ausgelöst wird [113].

Ein ähnliches Krankheitsbild wird beim Hund als Keratitis superficialis punctata beschrieben. Betroffen sind hauptsächlich Dackel. Auch hier vermutet man eine immunpathologische Ätiologie, weil betroffene Hunde sehr gut auf lokale Corticosteroide und Cyclosporin A ansprechen [114], [115]. Unter Umständen könnte das auch auf Pferde mit EHV - 2 – oder EHV - 5 – Infektion zutreffen. Eine genetische Prädisposition würde erklären, warum bei einigen infizierten Pferden Symptome auftreten und bei anderen nicht.

6.2 Schlussfolgerung

Was die Rolle der equinen Herpesviren Typ 2 und 5 bei der Entstehung von Keratokonjunktividen anbelangt, bleibt noch vieles unklar. Aufgrund der vorliegenden Resultate kann aber mit ziemlicher Sicherheit gesagt werden, dass der Nachweis dieser Herpesviren bei Pferden mit Augenerkrankungen noch keine ätiologische Klärung der Symptome liefert.

Um die Bedeutung dieser beiden Viren in der Pathogenese der equinen Keratokonjunktivitis besser verstehen zu können, sind weitere Untersuchungen nötig. Es ist beispielsweise nach wie vor unklar, wie diese Viren mit dem Immunsystem interagieren. Die Dissertation von Fetsch lieferte erste Hinweise darauf, dass es bei EHV - 2 – infizierten Pferden möglicherweise zu einer Immunsuppression durch eine Reduktion der B – Lymphozyten kommt [72]. Allerdings waren in dieser Studie die Stichprobenumfänge relativ gering, so dass weitere Forschungsarbeiten nötig sind, um definitive Anhaltspunkte hierfür zu erlangen.

Vielleicht wäre es ebenfalls lohnenswert sich bei der Untersuchung dieser Interaktion nicht nur auf immunsuppressive Fähigkeiten dieser Viren zu beschränken. Denn möglicherweise sind auch immunmodulatorische Mechanismen im Sinne einer Fehlleitung des Immunsystems in die Pathogenese involviert, wie man es von den Herpes Simplex – bedingten Keratitiden des Menschen kennt [79], [80].

Nebst dem wirtseigenen Immunsystem müssen womöglich noch weitere Cofaktoren in Betracht gezogen werden, die für das Angehen von entzündlichen Läsionen vorhanden sein müssen. Fetsch untersuchte vorwiegend infektiöse Cofaktoren zu EHV - 2, nämlich Chlamydien, Mykoplasmen, EHV - 5 und das equine Adenovirus. Sie konnte allerdings keinem der genannten Erreger eindeutig eine entsprechende Rolle zuschreiben [72]. Demzufolge besteht auch auf diesem Gebiet weiterer Forschungsbedarf.

Eine weitere Frage, welche in dieser Arbeit auftauchte, war, ob man bei der Analyse der Augentupferproben mittels PCR tatsächlich lytische oder nur latente Viren nachgewiesen hat. Dieser Punkt bedarf also ebenfalls weiteren Abklärungen.

Zudem sollten in nachfolgenden Studien EHV - 1 und EHV - 4 in die Untersuchungen miteinbezogen werden, da sie einerseits ebenso mit Keratitiden assoziiert wurden [18] und sie sich andererseits besser für einen Vergleich mit EHV - 2 oder - 5 eignen würden als beispielsweise FHV - 1.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Modrow, S., Falke, D., Truyen, U., *Molekulare Virologie*. 2nd ed, ed. S. Modrow, Falke, D., Truyen, U. 2003, Berlin: Spektrum Akademischer Verlag.
2. Ackermann, M., et al., *Herpesviren*, in *Beilagen zur Vorlesung Virologie 2007/2008, Teil I, Virusporträts*. 2007. p. 54 - 76.
3. Ackermann, M., *Pathogenesis of gammaherpesvirus infections*. Veterinary Microbiology, 2006. **113**(3 - 4): p. 211 - 222.
4. Ackermann, M., *Familie Herpesviridae*, in *Beilagen zur Vorlesung Virologie 2007/2008, Teil II, Taxonomie und Familienalbum der Viren*. 2007. p. 39 - 42.
5. Agius, C.T. and M.J. Studdert, *Equine Herpesviruses 2 and 5: Comparisons With Other Members of The Subfamily Gammaherpesvirinae*, in *Advances in Virus Research*, F.A.M. Karl Maramorosch and J.S. Aaron, Editors. 1994, Academic Press: New York. p. 357-379.
6. Dongus, H., *Herpesviren beim Pferd - eine unterschätzte Gefahr*. Pferdespiegel, 2003. **2**: p. 25 - 29.
7. Davison, A., et al., *The order Herpesvirales*. Archives of Virology, 2009. **154**(1): p. 171-177.
8. Sellon, D.C., Long, M.T., *Equine infectious diseases*, ed. D.C. Sellon, Long, M.T. 2007, St. Louis: Saunders Elsevier.
9. Grunewald, K., et al., *Three-Dimensional Structure of Herpes Simplex Virus from Cryo-Electron Tomography*. Science, 2003. **302**(5649): p. 1396-1398.
10. Rixon, F.J., *Structure and assembly of herpesviruses*. Seminars in Virology, 1993. **4**(3): p. 135-144.
11. Newcomb, W.W., Brown, J.C., *Time - Dependent Transformation of the Herpesvirus Tegument*. Journal of Virology, 2009. **83**(16): p. 8082 - 8089.
12. Lewis, J.B., et al., *Structural and Antigenic Identification of the ORF12 Protein ([alpha]TIF) of Equine Herpesvirus 1*. Virology, 1997. **230**(2): p. 369-375.
13. Kim, S.K. and D.J. O'Callaghan, *Molecular Characterizations of the Equine Herpesvirus 1 ETIF Promoter Region and Translation Initiation Site*. Virology, 2001. **286**(1): p. 237-247.
14. Strelow, L.I. and D.A. Leib, *Role of the virion host shutoff (vhs) of herpes simplex virus type 1 in latency and pathogenesis*. J Virol, 1995. **69**(11): p. 6779-86.
15. Taniguchi, A., et al., *Pathogenicity of a New Neurotropic Equine Herpesvirus 9 (Gazelle Herpesvirus 1) in Horses*. The Journal of Veterinary Medical Science, 2000. **62**(2): p. 215-218.
16. Borchers, K., P. Thein, and A. Sterner-Kock, *Pathogenesis of equine herpesvirus-associated neurological disease: a revised explanation*. Equine Veterinary Journal, 2006. **38**(3): p. 283-287.
17. Gelatt, K.N., *Veterinary Ophthalmology*. 4th ed, ed. K.N. Gelatt. 2007, Ames, Iowa: Blackwell.
18. Riis, R.C., *Equine Ophthalmology*, in *Veterinary Ophthalmology*, K.N. Gelatt, Editor. 1981, Lea & Febiger: Philadelphia. p. 574.
19. McCartan, C., et al., *Clinical, serological and virological characteristics of an outbreak of paresis and neonatal foal disease due to equine herpesvirus-1 on a stud farm*. Vet Rec., 1995. **136**(1): p. 7-12.
20. Slater, J., et al., *Chorioretinopathy associated with neuropathology following infection with equine herpesvirus-1*. Vet Rec., 1992. **131**(11): p. 237-a-239.

21. Blunden, A.S., et al., *Replication of equid herpesvirus 4 in endothelial cells and synovia of a field case of viral pneumonia and synovitis in a foal*. Journal of Comparative Pathology, 1995. **112**(2): p. 133-140.
22. Slater, J.D., et al., *The trigeminal ganglion is a location for equine herpesvirus 1 latency and reactivation in the horse*. J Gen Virol, 1994. **75**(8): p. 2007-2016.
23. Crandell, R.A., Davis, E.R., *Isolation of equine coital exanthema virus (equine herpesvirus 3) from the nostril of a foal*. Journal of the American Veterinary Medical Association, 1985. **187**(5): p. 503 - 504.
24. Ebert, M., *Das Equine Herpesvirus Typ 2 (EHV - 2): Studien zur Prävalenz in Augentupfern und zum Gewebe- und Zelltropismus, insbesondere in Bezug auf die equine Keratokonjunktivitis*, in Institut für Virologie. 2006, Freie Universität Berlin.
25. Cullinane, A., McGing, B., Naughton, C., *The use of acyclovir in the treatment of coital exanthema and ocular disease caused by equid herpesvirus - 3*, in *Equine infectious diseases VII* J.T. Bryan, Gerber, H., Editor. 1994, Veterinary Publishing Inc., Princeton NJ. p. 355.
26. Browning, G.F. and M.J. Studdert, *Genomic Heterogeneity of Equine Betaherpesviruses*. J Gen Virol, 1987. **68**(5): p. 1441-1447.
27. Telford, E.A.R., et al., *Equine Herpesviruses 2 and 5 Are [gamma]-Herpesviruses*. Virology, 1993. **195**(2): p. 492-499.
28. Plummer, G. and A.P. Waterson, *Equine herpes viruses*. Virology, 1963. **19**: p. 412-6.
29. McGuire, T.C., Crawford, T.B., Henson, J.B., *Prevalence of Antibodies to Herpesvirus Types 1 and 2, Arteritis and Infectious Anemia Viral Antigens in Equine Serum*. American Journal of Veterinary Research, 1974. **35**: p. 181 - 185.
30. Bagust, T.J., Pascoe, R.R., Harden, T.J., *STUDIES ON EQUINE HERPESVIRUSES 3. The Incidence in Queensland of Three Different Equine Herpesvirus Infections*. Australian Veterinary Journal, 1972. **48**: p. 47 - 53.
31. Rose, M.A., et al., *Virus infections of horses at Newmarket, 1972 and 1973*. The Veterinary Record, 1974. **95**: p. 484 - 488.
32. Borchers, K., et al., *Distribution and relevance of equine herpesvirus type 2(EHV-2) infections*. Archives of Virology, 1997. **142**(5): p. 917-928.
33. Craig, M.I., et al., *Equine herpesvirus 2 (EHV2) infection in thoroughbred horses in Argentina*. BMC Veterinary Research, 2005. **1**: p. 1 - 9.
34. Kemeny, L. and J.E. Pearson, *Isolation of herpesvirus from equine leukocytes: comparison with equine rhinopneumonitis virus*. Can J Comp Med, 1970. **34**(1): p. 59-65.
35. Wilks, C.R., Studdert, M.J., *EQUINE HERPESVIRUSES 5. Epizootiology of slowly cytopathic viruses in foals*. Australian Veterinary Journal, 1974. **50**: p. 438 - 442.
36. Plummer, G., Bowling, C.P., Goodheart, C.R., *Comparison of Four Horse Herpesviruses*. Journal of Virology, 1969. **4**(5): p. 738 - 741.
37. Plummer, G., Goodheart, C.R., Studdert, M.J., *Equine Herpesviruses: Antigenic Relationships and Deoxyribonucleic Acid Densities*. Infection and Immunity, 1973. **8**(4): p. 621 - 627.
38. Harden, T.J., et al., *STUDIES ON EQUINE HERPESVIRUSES 5. Isolation and Characterisation of Slowly Cytopathic Equine Herpesviruses in Queensland*. Australian Veterinary Journal, 1974. **50**(11): p. 483-488.
39. Wharton, J.H., B.E. Henry, and D.J. O'Callaghan, *Equine cytomegalovirus: Cultural characteristics and properties of viral DNA*. Virology, 1981. **109**(1): p. 106-119.

40. Welch, H.M., et al., *Latent equid herpesviruses 1 and 4: detection and distinction using the polymerase chain reaction and co-cultivation from lymphoid tissues*. J Gen Virol, 1992. **73**(2): p. 261-268.
41. Purewal, A.S., et al., *Identification and control of the cis-acting elements of the immediate early gene of equid herpesvirus type 1*. J Gen Virol, 1992. **73**(3): p. 513-519.
42. Roeder, P. and G. Scott, *The prevalence of equid herpes virus 2 infections*. Vet Rec., 1975. **96**(18): p. 404-405.
43. Gilger, B.C., *Equine Herpesvirus*, in *Equine Ophthalmology*, B.C. Gilger, Editor. 2005, Saunders Elsevier: St. Louis. p. 209 - 211.
44. Dietz, O., Huskamp, B., *Equines Herpesvirus Typ 2 (EHV2)*, in *Handbuch Pferdepraxis*, O. Dietz, Huskamp, B., Editor. 2006, Enke: Stuttgart. p. 376 - 379.
45. Fetsch, A., Huebner, J., Langbein, I., Mueller, E., Borchers, K., *Ermittlung des Immunstatus bei Pferden mit bzw. ohne equine Keratokonjunktivitis unter besonderer Berücksichtigung einer EHV2 - Infektion*. Tierärztliche Praxis, 2007. **35** (G): p. 356 - 362.
46. McAllister, S., Blakeslee, J.R., *Clinical Observations of Pharyngitis in the Horse*. Journal of the American Veterinary Medical Association, 1977. **170**: p. 739 - 741.
47. Blakeslee, J.R.J., Olsen, R.G., McAllister, E.S., Fassbender, J. and Dennis, R., *Evidence of respiratory tract infection induced by equine herpesvirus, type 2, in the horse*. Canadian Journal of Microbiology, 1975. **21**: p. 1940 - 1946.
48. Murray, M.J., Eichorn, E.S., Dubovi, E.J., Ley, W.B., Cavey, D.M., *Equine herpesvirus type 2: prevalence and seroepidemiology in foals*. Equine Veterinary Journal, 1996. **28**(6): p. 432 - 436.
49. Borchers, K., et al., *Virological and molecular biological investigations into equine herpes virus type 2 (EHV-2) experimental infections*. Virus Research, 1998. **55**(1): p. 101-106.
50. Fu, Z.F., et al., *Respiratory disease in foals and the epizootiology of equine herpesvirus type 2 infection*. N Z Vet J, 1986. **34**(9): p. 152-5.
51. Drummer, H.E., Reubel, G.H., Studdert, M.J., *Equine gammaherpesvirus 2 (EHV2) is latent in B lymphocytes*. Archives of Virology, 1996. **141**: p. 495 - 504.
52. Browning, G.F., Agius, C.T., *Equine herpesvirus 2 and 5 infections*, in *Virus Infections of Vertebrates: Virus Infections of Equines*, M.J. Studdert, Editor. 1996, Elsevier: Amsterdam. p. 47 - 62.
53. Nordengrahn, A., Rusvai, M., Merza, M., Ekström, J., Morein, B., Belak, S., *Equine herpesvirus type 2 (EHV - 2) as a predisposing factor for Rhodococcus equi pneumonia in foals: prevention of the bifactorial disease with EHV - 2 immunostimulating complexes*. Veterinary Microbiology, 1996. **51**: p. 55 - 68.
54. Sledge, D.G., et al., *Equine herpesvirus 2-associated granulomatous dermatitis in a horse*. Vet Pathol, 2006. **43**(4): p. 548-52.
55. Besthorn, C.J., *Keratitis des Pferdes und die Nachweishäufigkeit der DNS der Equinen Herpesviren Typ 2 (EHV 2) und Typ 5 (EHV 5) mittels Polymerasekettenreaktion*. 2002, Ludwig - Maximilians - Universität München.
56. Kershaw, O., et al., *Detection of equine herpesvirus type 2 (EHV-2) in horses with keratoconjunctivitis*. Virus Res, 2001. **80**(1-2): p. 93-9.
57. Krüdwagen, E.M., Balzer, H. - J., Kellner, S.J., *Nachweishäufigkeit von Equinen Herpesviren 2 und 5 am Pferdeauge - Vergleich der Nachweismöglichkeiten mittels exfoliativer Zytologie und Polymerasekettenreaktion*. Pferdeheilkunde, 2001. **17**(5): p. 444-452.

58. Collinson, P.N., et al., *Isolation of equine herpesvirus type 2 (equine gammaherpesvirus 2) from foals with keratoconjunctivitis*. Journal of the American Veterinary Medical Association, 1994. **205**: p. 329 - 331.
59. Thein, P., Böhm, D., *Etiology and clinical aspects of a viral keratoconjunctivitis in foals*. Zentralblatt Veterinärmedizin B, 1976. **23**: p. 507 - 519.
60. Thein, P., *The association of EHV - 2 infection with keratitis and research on the occurrence of equine coital exanthema (EHV - 3) in horses in Germany*, in *Equine Infectious Diseases IV*, J.T. Bryans, Gerber, H., Editor. 1978, Veterinary Publishing Inc.: Princeton, NJ. p. 33 - 41.
61. Von Oppen, T., et al., *Keratitis des Pferdes und Nachweis von equinem Herpesvirus Typ 2 (EHV2)*. Tierärztliche Praxis, 2001. **29**: p. 227 - 233.
62. Miller, T.R., et al., *Herpetic keratitis in a horse*. Equine Veterinary Journal Supplement, 1990. **10**: p. 15 - 17.
63. Kellner, S.J., *Hornhauterkrankungen beim Pferd*. Pferdeheilkunde, 1990. **6**: p. 163 - 168.
64. Barnett, K.C., Crispin, S.M., Lavach, J.D., Matthews, A.G., *Viruskeratitis*, in *Augenkrankheiten beim Pferd*. 1998, Schlütersche: Hannover. p. 111 - 114.
65. Moore, C.P., *Diseases of the Cornea*, in *Current Therapy in Equine Medicine*, N.E. Robinson, Editor. 1987, Saunders: Philadelphia. p. 450 - 456.
66. Matthews, A.G., Handscombe, M.C., *Superficial keratitis in the horse: Treatment with the antiviral drug idoxuridine*. Equine Veterinary Journal Supplement, 1983. **2**: p. 29 - 31.
67. Bell, S.A., et al., *Temporal detection of equine herpesvirus infections of a cohort of mares and their foals*. Veterinary Microbiology, 2006. **116**(4): p. 249-257.
68. Gleeson, L.J., Studdert, M.J., *Equine Herpesviruses: Experimental Infection of a Foetus with Type 2*. Australian Veterinary Journal, 1977. **53**: p. 360 - 362.
69. Galosi, C.M., et al., *Isolation of equine herpesvirus-2 from the lung of an aborted fetus*. J Vet Diagn Invest, 2005. **17**(5): p. 500-2.
70. Browning, G.F. and M.J. Studdert, *Epidemiology of equine herpesvirus 2 (equine cytomegalovirus)*. J Clin Microbiol, 1987. **25**(1): p. 13-6.
71. Sherman, J., Thorsen, J., Barnum, D.A., Mitchell, W.R., Ingram, D.G., *Infectious Causes of Equine Respiratory Disease on Ontario Standardbred Racetracks*. Journal of Clinical Microbiology, 1977. **5**(3): p. 282 - 289.
72. Fetsch, A., *Die EHV - 2 bedingte equine Keratokonjunktivitis - Evaluierung der Rolle immunologischer Mechanismen sowie viraler und bakterieller Co - Faktoren*, in *Institut für Virologie*. 2007, Freie Universität Berlin.
73. Dunowska, M., et al., *Influence of equine herpesvirus type 2 infection on monocyte chemoattractant protein 1 gene transcription in equine blood mononuclear cells*. Research in Veterinary Science, 2001. **71**(2): p. 111-113.
74. Fortier, G., et al., *Equine gammaherpesviruses: Pathogenesis, epidemiology and diagnosis*. Vet J, 2009.
75. De Waal Malefyt, R., Haanen, J., Spits, H., Roncarolo, M.G., Te Velde, A., Figdor, C., Johnson, K., Kastelein, R., Yssel, H., De Vries, J.E., *Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression*. J. Exp. Med., 1991. **174**(4): p. 915-924.
76. Camarda, G., et al., *The Equine Herpesvirus 2 E1 Open Reading Frame Encodes a Functional Chemokine Receptor*. J. Virol., 1999. **73**(12): p. 9843-9848.

77. Fantuzzi, L., Borghi, P., Ciolli, V., Pavlakis, G., Belardelli, F., Gessani, S., *Loss of CCR2 expression and functional response to monocyte chemotactic protein (MCP - 1) during the differentiation of human monocytes: role of secreted MCP - 1 in the regulation of the chemotactic response*. Blood, 1999. **94**(3): p. 875 - 883.
78. Schlocker, N., et al., *Equine herpesvirus 2 in pulmonary macrophages of horses*. American Journal of Veterinary Research, 1995. **56**: p. 749 - 754.
79. Metcalf, J.F., Kaufman, H.E., *Herpetic stromal keratitis: Evidence for cell - mediated immunopathogenesis*. American Journal of Ophthalmology, 1976. **82**(6): p. 827 - 834.
80. Boisjoly, H.M., et al., *Prophylactic Topical Cyclosporine in Experimental Herpetic Stromal Keratitis*. Arch Ophthalmol, 1984. **102**(12): p. 1804-1807.
81. Metcalf, J.F., Hamilton, D.S., Reichert, R.W., *Herpetic Keratitis in Athymic (Nude) Mice*. Infection and Immunity, 1979. **26**(3): p. 1164 - 1171.
82. Russell, R., et al., *Role of T-lymphocytes in the pathogenesis of herpetic stromal keratitis*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1984. **25**(8): p. 938-944.
83. Hendricks, R., R. Epstein, and T. Tumpey, *The effect of cellular immune tolerance to HSV-1 antigens on the immunopathology of HSV-1 keratitis*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1989. **30**(1): p. 105-115.
84. Hendricks, R., T. Tumpey, and A. Finnegan, *IFN-gamma and IL-2 are protective in the skin but pathologic in the corneas of HSV-1-infected mice*. J Immunol, 1992. **149**(9): p. 3023-3028.
85. Niemialtowski, M. and B. Rouse, *Predominance of Th1 cells in ocular tissues during herpetic stromal keratitis*. J Immunol, 1992. **149**(9): p. 3035-3039.
86. Hendricks, R. and T. Tumpey, *Contribution of virus and immune factors to herpes simplex virus type I- induced corneal pathology*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1990. **31**(10): p. 1929-1939.
87. Hendricks, R., M. Janowicz, and T. Tumpey, *Critical role of corneal Langerhans cells in the CD4- but not CD8- mediated immunopathology in herpes simplex virus-1-infected mouse corneas*. J Immunol, 1992. **148**(8): p. 2522-2529.
88. Gleeson, L.J., Coggins, L., *Equine herpesvirus type 2: Cell - virus relationship during persistent cell - associated viremia*. American Journal of Veterinary Research, 1985. **46**(1): p. 19 - 23.
89. Borchers, K., et al., *Prevalence of equine herpesvirus type 2 (EHV-2) DNA in ocular swabs and its cell tropism in equine conjunctiva*. Vet Microbiol, 2006. **118**(3-4): p. 260-6.
90. Rizvi, S., et al., *Detection and distribution of equine herpesvirus 2 DNA in the central and peripheral nervous systems of ponies*. J Gen Virol, 1997. **78**(5): p. 1115-1118.
91. Reubel, G.H., B.S. Crabb, and M.J. Studdert, *Diagnosis of equine gammaherpesvirus 2 and 5 infections by polymerase chain reaction*. Archives of Virology, 1995. **140**(6): p. 1049-1060.
92. Nordengrahn, A., et al., *Prevalence of equine herpesvirus types 2 and 5 in horse populations by using type-specific PCR assays*. Vet. Res., 2002. **33**(3): p. 251-259.
93. Wang, L., et al., *Detection of respiratory herpesviruses in foals and adult horses determined by nested multiplex PCR*. Veterinary Microbiology, 2007. **121**(1-2): p. 18-28.
94. Diallo, I., et al., *Equine herpesvirus infections in yearlings in South-East Queensland*. Archives of Virology, 2008. **153**(9): p. 1643-1649.
95. Dunowska, M., et al., *Genomic variability of equine herpesvirus-5*. Archives of Virology, 2000. **145**(7): p. 1359-1371.

96. Fortier, G., et al., *Identification of equid herpesvirus-5 in respiratory liquids: A retrospective study of 785 samples taken in 2006-2007*. The Veterinary Journal, 2009. **182**(2): p. 346-348.
97. Holloway, S.A., et al., *Identification, sequence analysis and characterisation of equine herpesvirus 5 glycoprotein B*. Archives of Virology, 1999. **144**(2): p. 287-307.
98. Dynon, K., et al., *Detection of viruses in nasal swab samples from horses with acute, febrile, respiratory disease using virus isolation, polymerase chain reaction and serology*. Australian Veterinary Journal, 2007. **85**(1-2): p. 46-50.
99. Dunowska, M., Meers, J., Wilks, C.R., *Isolation of equine herpesvirus type 5 in New Zealand*. New Zealand Veterinary Journal, 1999. **47**(2): p. 44 - 46.
100. Richter, N., *Virologische und molekularbiologische Studien zur Verbreitung und Bedeutung von EHV - 5 - Infektionen beim Pferd*, in Institut für Virologie. 2008, Freie Universität Berlin.
101. Williams, K.J., et al., *Equine Multinodular Pulmonary Fibrosis: A Newly Recognized Herpesvirus - Associated Fibrotic Lung Disease*. Veterinary Pathology, 2007. **44**: p. 849 - 862.
102. Bell, S.A., et al., *Isolation of equine herpesvirus-5 from blood mononuclear cells of a gelding*. J Vet Diagn Invest, 2006. **18**(5): p. 472-5.
103. Dunowska, M., et al., *Viruses associated with outbreaks of equine respiratory disease in New Zealand*. New Zealand Veterinary Journal, 2002. **50**: p. 132-139.
104. Dunowska, M., et al., *Equine respiratory viruses in foals in New Zealand*. N Z Vet J, 2002. **50**(4): p. 140-7.
105. Persing, D.H., Smith, T.F., Tenover, F.C., White, T.J., *Diagnostic molecular microbiology: principles and applications*, ed. D.H. Persing, Smith, T.F., Tenover, F.C., White, T.J. 1993, Washington, DC: American Society for Microbiology.
106. Borchers, K. and K. Frölich, *Antibodies against equine herpesviruses in free-ranging mountain zebras from Namibia*. J Wildl Dis, 1997. **33**(4): p. 812-817.
107. Borchers, K., K. Frölich, and H. Ludwig, *Detection of equine herpesvirus types 2 and 5 (EHV-2 and EHV-5) in Przewalski's wild horses*. Archives of Virology, 1999. **144**(4): p. 771-780.
108. von Borstel, M., *Erweiterte Diagnostikverfahren bei Keratitiden des Pferdes unter besonderer Berücksichtigung der Nachweishäufigkeit des equinen Herpesvirus Typ 2 (EHV - 2)*. 2003, Tierärztliche Hochschule Hannover (Klinik für Pferde und Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen), Freie Universität Berlin (Fachbereich Veterinärmedizin, Institut für Virologie).
109. Nasisse, M.P., Glover, T.L., Moore, C.P., Weigler, B.J., *Detection of feline herpesvirus 1 DNA in corneas of cats with eosinophilic keratitis or corneal sequestration*. American Journal of Veterinary Research, 1998. **59**(7): p. 856 - 858.
110. Stiles, J. and R. Pogranichniy, *Detection of virulent feline herpesvirus-1 in the corneas of clinically normal cats*. Journal of Feline Medicine & Surgery, 2008. **10**(2): p. 154-159.
111. Tabery, H.M., *Corneal surface changes in Thygeson's superficial punctate keratitis: a clinical and noncontact photomicrographic in vivo study in the human cornea*. European Journal of Ophthalmology, 2004. **14**(2): p. 85 - 93.
112. Connell, P.P., O'Reilly, J., Coughlan, S., Collum, L.M.T., Power, W.J., *The role of common viral ocular pathogens in Thygeson's superficial punctate keratitis*. British Journal of Ophthalmology, 2007. **91**(8): p. 1038 - 1041.

113. Del Castillo, J., J. Del Castillo, and J. Garcia-Sanchez, *Effect of topical cyclosporin A on Thygeson's superficial punctate keratitis*. Documenta Ophthalmologica, 1997. **93**(3): p. 193-198.
114. Stacy, E.A., *Immune-Mediated Canine and Feline Keratitis*. The Veterinary clinics of North America. Small animal practice, 2008. **38**(2): p. 269-290.
115. Bolliger, J.O., *Die lokale Applikation von 1%igen Cyclosporin - Augentropfen bei der Keratokonjunktivitis sicca, der Keratitis superficialis chronica und der Keratitis punctata*. 1997, Veterinär - Medizinische Fakultät der Universität Zürich.

8. ANHANG

Tabelle 1: Pferdliste Kontrollgruppe (augengesund)

Nr.	Auge	Alter	♀/♂	Name, Rasse	Bemerkungen	Ort	EHV - 2	EHV - 5
1	OS	1997	M	Veneur Rock, Warmblut	OD: endotheliale Linie von lateral nach medial	A	neg.	neg.
2	OD	2000	W	Dixieland, Warmblut	obB	A	neg.	neg.
3	OD	2005	W	Mona, Freiberger	obB	A	neg.	neg.
4	OS	1989	M	Baie de Villeclare, Selle Français	Nicht getestet (unkooperativ)	A	-	-
5	OD	2000	M	Valentino, Freiberger	obB	A	neg.	neg.
6	OD	1992	M	Lorambo, Freiberger	obB	A	pos.	neg.
7	OD	1997	M	Chambord, Freiberger	obB	A	pos.	neg.
8	OS	1993	M	Commodore, Freiberger	OS: feine Schlieren im Glas- körper	A	neg.	pos.
9	OS	2003	M	No Limit, Freiberger	obB	A	neg.	neg.
10	OS	1994	M	Eclairton, Freiberger	obB	A	pos.	neg.
11	OS	2000	M	Quésac, Freiberger	Nicht getestet (unkooperativ)	A	-	-
12	OD	1999	M	Nick, Freiberger	obB	A	neg.	neg.
13	OD	1998	M	Lambswool, Freiberger	OS: <i>bullet hole</i> temporal	A	neg.	neg.
14	OS	2002	M	Versace, Freiberger	OS: <i>butterfly lesion</i> um ONH	A	pos.	neg.
15	OS	2001	M	Natif des Aiges, Freiberger	OD: ventral des Nervus opti- cus etwas Myelin	A	neg.	neg.
16	OS	2007	M	Hiloire, Freiberger	obB	A	neg.	neg.
17	OS	2007	W	Helvetica, Freiberger	obB	A	neg.	neg.
18	OS	1996	W	Olena, Holländer	obB	A	neg.	pos.
19	OS	1992	W	Atsje, Frieze	Nicht getestet (OS: Fazette in der Hornhaut)	A	-	-
20	OD	2007	W	Aquita D'l, Warmblut	obB	A	neg.	neg.
21	OD	2003	W	Patica, Traber	obB	A	pos.	pos.
22	OD	2003	W	Pin up, Selle Français	obB	A	neg.	neg.
23	OS	2003	W	Papagena, Selle Français	obB	A	neg.	pos.
24	OD	1997	W	Paladis, Warmblut	obB	A	neg.	neg.
25	OS	1996	W	Lady Coleen, Warmblut	obB	A	neg.	neg.
26	OS	2002	W	Normandie, Warmblut	obB	A	neg.	pos.

Nr.	Auge	Alter	♀/♂	Name, Rasse	Bemerkungen	Ort	EHV - 2	EHV - 5
27	OS	2003	W	Kalinka, Freiberger	obB	A	neg.	pos.
28	OD	1997	W	June Jiel, Traber	Nicht getestet (OD: Konjunktivitis/Epiphora)	A	-	-
29	OS	1997	W	L'Estelle Peccau, Traber	obB	A	pos.	pos.
30	OS	1992	W	Apple, Warmblut	obB	A	neg.	pos.
31	OD	2000	W	Suleika, Nr. 7, Freiberger	OU: feine <i>bullet holes</i>	A	neg.	neg.
32	OS	1997	W	Chappala, Warmblut	OD: temporal Pigmentierung in der Iris	A	neg.	pos.
33	OS	2001	W	Romance, Freiberger	obB	A	neg.	pos.
34	OS	2001	W	Gloria, Warmblut	obB	A	neg.	pos.
35	OD	2004	W	Smile of Glory, Vollblut GB	Nicht getestet (OU: Konjunktivitis)	A	-	-
36	OS	2006	Mk	Argentinus du Courtils, Warmblut	OD: <i>bullet hole</i> temporal	B	neg.	neg.
37	OS	1997	Mk	Malec du Marais, Warmblut	Nicht getestet (unkooperativ)	B	-	-
38	OS	2006	Mk	Azur, Warmblut	obB	B	pos.	neg.
39	OD	1995	Mk	Artiste de Duin, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
40	OD	2005	Mk	Millstone, Warmblut	Nicht getestet (unkooperativ)	B	-	-
41	OS	2005	Mk	Horatio du Préno, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
42	OD	2005	Mk	Wilson du Droit, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
43	OS	2003	Mk	Alonzo du Courtils, Warmblut	obB	B	neg.	pos.
44	OS	2004	Mk	Linux du Perchet, Warmblut	obB	B	neg.	pos.
45	OD	2004	Mk	Dynamit Grishun, Warmblut	Nicht getestet (OD: oberflächliche, kristalli- ne Einlagerung in Hornhaut)	B	-	-
46	OD	2006	Mk	Domino du Perchet, Warmblut	obB	B	neg.	pos.
47	OS	2006	Mk	Arco du Courtils, Warmblut	obB	B	neg.	pos.
48	OS	2000	Mk	Mozart, Warmblut	Nicht getestet (unkooperativ)	B	-	-
49	OD	1997	Mk	Libretto R.V. Schlösslihof, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
50	OS	2005	Mk	Arko di Fosso, Warmblut	obB	B	pos.	neg.
51	OD	2000	Mk	Calvo, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
52	OD	1998	Mk	Casaio de la Toire, Warmblut	obB	B	neg.	neg.

Nr.	Auge	Alter	♀/♂	Name, Rasse	Bemerkungen	Ort	EHV - 2	EHV - 5
53	OD	1995	Mk	Charly, Warmblut	Nicht getestet (OS: temporale, oberflächliche und midstromale, kristalline Trübung und Pigmenteinlage- rung in Hornhaut)	B	-	-
54	OS	1999	W	Calvara de la Toire, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
55	OS	2006	Mk	Tresor du Tabeil- lon, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
56	OS	2000	Mk	Quando Quando, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
57	OD	2005	Mk	Gismo vom Eiger, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
58	OD	2007	Mk	El Loco, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
59	OS	2004	Mk	Patchi du Premo, Warmblut	Nicht getestet (unkooperativ)	B	-	-
60	OD	2007	Mk	Granat vom Eiger, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
61	OD	2007	Mk	Apple du Perdet, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
62	OD	2006	Mk	Centurio, Warmblut	obB	B	neg.	pos.
63	OD	2007	Mk	As de Coeur, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
64	OD	2007	Mk	Sandor vom Eiger, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
65	OD	2007	Mk	Cor di Fosso, Warmblut	obB	B	neg.	pos.
66	OS	2007	W	Karina von der Breiter, Warmblut	obB	B	neg.	pos.
67	OS	2007	Mk	Marajan, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
68	OS	2002	W	Zetta, Warmblut	Nicht getestet (unkooperativ)	B	-	-
69	OS	2007	W	Océain du Droit, Warmblut	obB	B	pos.	neg.
70	OD	2007	Mk	Globe Trotter, Warmblut	obB	B	neg.	pos.
71	OD	2007	Mk	Kim du Courtils, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
72	OS	2007	W	Evita, Warmblut	OS: zwei <i>bullet holes</i> nasal	B	neg.	neg.
73	OD	2007	Mk	Aladin, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
74	OD	2007	W	Tawinnia, Warmblut	Nicht getestet (unkooperativ)	B	-	-
75	OS	1990	Mk	Quebec, Warmblut	obB	B	neg.	pos.
76	OD	1989	Mk	Natan, Warmblut	Nicht getestet (OD: oberflächliche, punkt- förmige Trübung in Hornhaut)	B	-	-
77	OD	2003	Mk	Dinar du Perchet, Warmblut	obB	B	neg.	neg.

Nr.	Auge	Alter	♀/♂	Name, Rasse	Bemerkungen	Ort	EHV - 2	EHV - 5
78	OS	1992	Mk	Kronprinz, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
79	OS	2004	Mk	Larantus, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
80	OS	2005	Mk	Daroon du Perchet, Warmblut	obB	B	neg.	pos.
81	OD	1999	Mk	Waimar, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
82	OD	1999	Mk	Pop Song, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
83	OD	1997	Mk	Mr. Nilson von Gwick, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
84	OD	1991	Mk	Quintero, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
85	OD	1991	Mk	Dystel, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
86	OS	2000	Mk	Coupil de la Blar- cherie, Warmblut	obB	B	neg.	pos.
87	OD	1991	Mk	Alvaro, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
88	OS	1993	Mk	Leardo, Warmblut	obB	B	neg.	pos.
89	OD	1991	Mk	Monamour, Warmblut	OS: längliche, schwarze Narbe im Tapetum/Nontapetum	B	neg.	neg.
90	OS	1989	W	Josy, Warmblut	Nicht getestet (unkooperativ)	B	-	-
91	OS	1991	Mk	Silence, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
92	OS	1992	Mk	Gagman, Warmblut	Nicht getestet (OS: posteriorer Katarakt)	B	-	-
93	OS	1992	Mk	Mayestix, Warmblut	Nicht getestet (unkooperativ)	B	-	-
94	OD	?	W	Bell Air 5, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
95	OS	1999	Mk	Agassi, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
96	OD	2005	Mk	Apolon, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
97	OS	?	W	Stall 17, Warmblut	obB	B	neg.	pos.
98	OS	?	W	Calandra PMS, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
99	OS	2005	Mk	Latino Grischun, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
100	OS	1994	W	Dijuara, Warmblut	obB	B	pos.	neg.
101	OD	1993	Mk	Kiwi, Warmblut	Nicht getestet (OS: posteriorer Katarakt)	B	-	-
102	OS	1997	Mk	Wolkentanz, Warmblut	OS: PON	B	neg.	neg.
103	OS	?	W	Royalti, Warmblut	obB	B	neg.	pos.

Nr.	Auge	Alter	♀/♂	Name, Rasse	Bemerkungen	Ort	EHV - 2	EHV - 5
104	OS	2006	Mk	Canale du Droit, Warmblut	obB	B	pos.	neg.
105	OD	2006	Mk	Taraide du Pre- mer, Warmblut	Nicht getestet (OS: Epiphora)	B	-	-
106	OS	2006	Mk	Lord vom Eiger, Warmblut	obB	B	pos.	pos.
107	OD	?	W	Q'Atelle, Warmblut	obB	B	neg.	neg.
108	OD	?	W	Lola, Freiberger	obB	B	neg.	neg.
109	OD	1994	M	Galant Normand, Selle Français	obB	A	neg.	neg.
110	OS	1994	M	Garitchou d'Oc, Angloaraber	obB	A	neg.	neg.
111	OS	1998	M	Brother's Valcour XX, Vollblut GB	obB	A	neg.	neg.
112	OD	2003	M	Urus vom Eigen, Schweizer Halbblut	OD: Narbe um ONH	A	neg.	pos.
113	OS	1983	M	Karondo vom Schlösslihof, Schweizer Halbblut	obB	A	pos.	pos.
114	OD	2002	M	Harding, Freiberger	obB	A	pos.	pos.
115	OS	2002	W	Starlight DMSO, Mecklenburger	obB	A	pos.	pos.
116	OD	?	Mk	Fritz Warmblut	Nicht getestet (OD: ERU, hintere Synechien)	A	-	-
117	OS	1995	M	Chirac, Freiberger	obB	A	neg.	neg.
118	OD	1996	M	Piscar, Schweizer Halbblut	obB	A	neg.	neg.
119	OD	2004	Mk	Dark Angel, Hannoveraner	obB	A	neg.	pos.
120	OS	1999	Mk	Osiris, Schweizer Halbblut	obB	A	neg.	neg.
121	OD	1996	W	Bahira, Achal Tekkiner	obB	A	neg.	neg.
122	OD	1994	W	Karta, Araber/Berber	obB	A	neg.	neg.
123	OD	1997	W	Joia, Lusitano	obB	A	pos.	pos.
124	OD	2007	W	Luna, Schweizer Halbblut	obB	A	neg.	neg.
125	OD	1999	W	South Seas, Irländer	obB	A	neg.	neg.
126	OS	1997	W	Emilie des Baumes, Schweizer Halbblut	obB	A	pos.	pos.
127	OD	1992	W	Phantasie, Schweizer Halbblut	obB	A	neg.	neg.
128	OD	1991	W	Caprice, Westfale	obB	A	neg.	pos.
129	OD	1999	W	La Luciole, Traber	obB	A	neg.	pos.

Nr.	Auge	Alter	♀/♂	Name, Rasse	Bemerkungen	Ort	EHV - 2	EHV - 5
130	OS	2000	W	Mixa – T – elle Peccau, Traber	obB	A	neg.	pos.
131	OS	1983	W	Doris, Freiberger	OU: Narben in der Retina	A	neg.	neg.
132	OD	2004	W	Diva Manova, Englisches Vollblut	obB	A	neg.	pos.
133	OS	1991	W	Lulu, Bayrisches Warm- blut	obB	A	neg.	neg.
134	OD	?	W	Danuta, Hannoveraner	OS: Syneresis	A	neg.	neg.
135	OS	1990	W	Cendra, Selle Français	OU: Syneresis	A	neg.	neg.
136	OS	1999	W	Fary, Schweizer Halbblut	OS: zwei Iriszysten	A	neg.	pos.
137	OD	1991	M	Elysee II, Freiberger	OD: <i>butterfly lesions</i> OS: multiple, hypopigmentier- te Stellen im Nontapetum	A	neg.	neg.
138	OD	?	W	Black Lacy Lady, Quarter Horse	obB	A	neg.	neg.
139	OS	2001	W	VT Smokin Flashy, Quarter Horse	obB	A	neg.	neg.
140	OD	2001	W	Rush on, Belgier	obB	A	neg.	pos.
141	OS	1999	W	Insha, Schweizer Halbblut	obB	A	neg.	pos.
142	OS	?	Mk	Cheeky, Schweizer Halbblut	obB	A	neg.	pos.
143	OS	1994	Mk	Platyn, Araber	obB	A	neg.	pos.
144	OD	2001	W	Nymphe, Traber	obB	A	neg.	pos.
145	OD	1989	Mk	Quirlando, Traber	obB	A	neg.	neg.
146	OD	2000	Mk	Mon Verdict, Traber	obB	A	neg.	pos.
147	OD	1997	Mk	Junior, Traber	Resultat nur für Besitzer; wurde nicht für Studie ver- wendet, da intermittierend Epiphora	A	neg.	pos.
148	OS	2005	Mk	Roamingmat, Traber	obB	A	neg.	neg.
149	OD	2004	Mk	Quick de Castelle, Traber	obB	A	neg.	pos.
150	OD	1996	Mk	Icarius, Traber	obB	A	neg.	neg.
151	OD	2005	Mk	Retiens – moi, Traber	obB	A	neg.	neg.
152	OS	2000	Mk	Miracle of Love, Traber	Resultat nur für Besitzer; wurde nicht für Studie ver- wendet, da intermittierend Epiphora	A	neg.	neg.

Nr.	Auge	Alter	♀/♂	Name, Rasse	Bemerkungen	Ort	EHV - 2	EHV - 5
153	OS	15.04. 2004	Mk	0412 9111 5 B 10 Lombardo Freiberger	obB	KZV DAT	neg.	pos.
154	OS	2005	Mk	0513 9185 14 B 09 Vento Freiberger	obB	KZV DAT	neg.	neg.
155	OD	22.01. 2004	Mk	0432 7430 1 M 10 Tibo Maultier	obB	KZV DAT	neg.	neg.
156	OD	2005	Mk	0513 5153 1 B 09 Cäsar Freiberger	obB	KZV DAT	neg.	neg.
157	OS	06.04. 2006	Mk	0613 6741 12 B 10 Filou Freiberger	obB	KZV DAT	pos.	pos.
158	OS	2004	Mk	0412 9391 4 B 08 Paladin de Rosière Freiberger	OD: Syneresis, 2 kleine <i>bullet holes</i> am ONH OS: einige kleine <i>bullet holes</i> etwas weiter entfernt vom ONH	KZV DAT	pos.	pos.
159	OD	27.03. 2005	W	0534 8005 2 M 10 Pasqua Maultier	OD: <i>bullet holes</i> etwas entfernt vom ONH OS: <i>bullet holes</i>	KZV DAT	neg.	neg.
160	OS	2003	W	0310 3125 17 B 08 Cybele Freiberger	obB	KZV DAT	neg.	neg.
161	OS	20.04. 2005	W	0513 3837 11 B 10 Sabrina Freiberger	OD: 20 – 30 <i>bullet holes</i> beim ONH und etwas entfernt davon	KZV DAT	neg.	neg.
162	OD	08.02. 1999	Mk	991 3232 2 B 03 Felix Freiberger	obB	KZV DAT	pos.	pos.
163	OS	02.03. 2005	W	0513 6595 2 B 10 Halaika Freiberger	obB	KZV DAT	neg.	neg.
164	OS	08.04. 2005	W	0513 4765 6 B 10 Vanessa Freiberger	obB	KZV DAT	neg.	neg.

Nr.	Auge	Alter	♀/♂	Name, Rasse	Bemerkungen	Ort	EHV - 2	EHV - 5
165	OD	30.03. 2006	Mk	0614 6891 15 B 10 Heros Freiberger	obB	KZV DAT	pos.	neg.
166	OD	02.03. 2006	Mk	0614 9632 18 B 10 Nestor Freiberger	obB	KZV DAT	neg.	pos.
167	OD	2003	Mk	0311 9351 1 B 07 Hendric Freiberger	obB	KZV DAT	pos.	pos.
168	OS	2003	Mk	0311 8541 10 B 08 Avento Freiberger	OS: <i>bullet holes</i> unterhalb des ONH	KZV DAT	neg.	neg.
169	OD	2005	Mk	0513 4570 20 B 09 Nasgul Freiberger	OD: 2 – 3 kleine <i>bullet holes</i> OS: 5 – 10 kleine <i>bullet holes</i> auffällig entlang des Randes des ONH angeordnet	KZV DAT	neg.	neg.
170	OD	22.03. 2006	Mk	0614 8682 16 B 10 Hèron Freiberger	obB	KZV DAT	neg.	pos.
171	OS	10.03. 2001	Mk	0110 7617 11 B 05 Zorrain Freiberger	obB	KZV DAT	neg.	neg.
172	OS	2001	W	0110 6488 7 B 07 Mimosa Freiberger	obB	KZV DAT	pos.	pos.
173	OD	31.01. 2002	Mk	0211 1086 9 B 06 Expo Freiberger	OD: Depigmentierung ca. $\frac{1}{8}$ - $\frac{1}{4}$ des ONH gross, ventral des ONH	KZV DAT	neg.	pos.
174	OS	2005	Mk	0513 3905 29 B 09 Little Rock Freiberger	obB	KZV DAT	neg.	neg.
175	OS	25.03. 2005	W	0513 7737 10 B 10 Cora Freiberger	obB	KZV DAT	neg.	pos.
176	OS	24.03. 2006	W	0614 6606 8 B 10 Elvis Freiberger	OD: ca. 10 <i>bullet holes</i>	KZV DAT	neg.	neg.

Nr.	Auge	Alter	♀/♂	Name, Rasse	Bemerkungen	Ort	EHV - 2	EHV - 5
177	OD	13.02. 2005	W	0513 6711 7 B 10 Rasta Freiberger	Nicht getestet (OD: Hautverletzungen ums Auge nach Sturz)	KZV DAT	-	-
178	OS	28.03. 2005	W	0513 5813 9 B 10 Comète Freiberger	OS: einige <i>bullet holes</i> links des ONH	KZV DAT	neg.	neg.
179	OS	2003	Mk	0311 6448 12 B 07 Hardi Freiberger	OD: lineare Narbe ventral und anliegend an ONH, ca. halb so lang wie ONH und ganz dünn	KZV DAT	neg.	pos.
180	OD	03.03. 2006	Mk	0614 7208 4 B 10 Lasco Freiberger	OD: <i>bullet hole</i>	KZV DAT	neg.	neg.
181	OD	02.04. 2005	W	0513 8322 14 B 10 Joy Freiberger	obB	KZV DAT	neg.	pos.
182	OD	31.03. 2003	Mk	0312 1208 3 B 10 Lucky Freiberger	OS: geringgradig muköser Augenausfluss, aber Fluores- zein – negativ	KZV DAT	neg.	neg.
183	OS	1995	Mk	129 806 11 B 02 Ariano Freiberger	OD: ca. 10 <i>bullet holes</i> ventral des ONH	KZV DAT	neg.	pos.
184	OD	07.05. 2006	Mk	0614 5666 13 B 10 Nathan Freiberger	OD: Depigmentierung ventral des ONH	KZV DAT	neg.	neg.
185	OD	2005	Mk	0513 3935 11 B 09 Lord Freiberger	obB	KZV DAT	neg.	pos.
186	OS	01.01. 2000	Mk	001 1543 15 B 04 Luchs Freiberger	obB	KZV DAT	neg.	neg.

Abkürzungen:

A	Nationalgestüt Avenches	obB	ohne besonderen Befund
B	Nationales Pferdezentrum Bern	OD	Oculus dexter (rechtes Auge)
ERU	equine rezidivierende Uveitis	ONH	Sehnervenkopf
KZVDAT	Kompetenzzentrum für Veterinär- dienst und Armeetiere	OS	Oculus sinister (linkes Auge)
M	Hengst	OU	Oculus utriusque (beide Augen)
Mk	Wallach	PON	proliferative Opticusneuropathie
neg.	negativ	pos.	Positiv
		W	Stute

Tabelle 2: Pferdeliste Testgruppe (augenkrank), Teil 1: Signalement und Diagnose

	KG – Nr.	Alter	♀/♂	Rasse	Kzl	Diagnose
1	1007346	00.00.1986	Mk	Friese	HK	VD: abgeheilte Herpeskeratitis
2	1018797	00.00.1984	Mk	Partbread Araber	K	Konjunktivitis
3	1021450	25.04.1991	Mk	Württemberg-ger	HK	Keratitis punctata
4	1022210	00.00.1992	Mk	Westfale	HK	Keratitis
5	1026369	00.00.1992	Mk	Freiberger	HK	Keratitis
6	1028492	00.00.1993	Mk	Holsteiner	HK	Chronische Keratitis
7	1029051	00.00.1991	Mk	Däne	HK	Keratitis herpetica
8	1031220	00.00.1994	Mk	Inländer	HK	Keratitis
9	1033543	00.00.1989	W	Russe	HK	<i>Indolent ulcer</i>
10	1033953	00.00.1991	W	Holländer	HK	Keratitis, Uveitis anterior
11	1033974	29.01.1986	W	Freiberger	HK	Keratitis herpetica; Korneaperforation mit Irisprolaps
12	1034268	21.06.1996	W	Oldenburger	K	Konjunktivitis
13	1034841	00.00.1996	Mk	?	HK	Stromale Keratitis
14	1035330	00.00.1982	W	Bayern	HK	Keratitis
15	1035758	00.00.1985	Mk	Angloaraber	K	Konjunktivitis, Narben Retina/Choroidea
16	1036307	03.03.1985	Mk	Inländer	HK	Keratitis herpetica
17	1036325	00.00.1993	W	Holländer	HK	Keratopathie, Korneadegeneration
18	1036382	00.00.1985	Mk	Inländer	HK	Keratitis mit Sekundärkalzifikation, nukleäre Katarakt
19	1036883	00.00.1997	Mk	Shetty	HK	Keratitis
20	1038626	00.00.1990	M	Inländer	HK	Keratitis
21	1038653	00.00.1989	W	Russe	HK	Keratitis
22	1039246	00.00.1998	W	Oldenburger	HK	Keratitis herpetica
23	1039729	00.00.1991	W	Deutsches Reitpony	HK	Konjunktivitis, Keratitis, Distichiasis
24	1039798	00.00.1993	W	Inländer	HK	Keratitis herpetica mit Mineralisation der Hornhaut
25	1039886	00.00.1991	Mk	Irländer	HK	Keratitis, Konjunktivitis
26	1040201	00.00.1986	Mk	Irländer	HK	Keratitis herpetica
27	1040447	00.00.1992	W	Quarterhorse	HK	Keratitis herpetica, Hornhautnarbe
28	1040723	02.02.1991	Mk	Trakehner	HK	Chronische Keratitis herpetica
29	1041558	00.00.1988	Mk	Franzose	HK	Keratitis
30	1042064	03.03.1994	Mk	Inländer	HK	Keratitis
31	1042263	00.00.1997	Mk	Inländer	HK	Keratitis
32	2098494	00.00.1990	Mk	Franzose	HK	Keratitis
33	2103598	00.00.1995	Mk	Welsh Cop/Connemara	HK	Konjunktivitis, Keratitis, Keratomykose
34	2111467	00.00.1992	Mk	Hannoveraner	HK	Keratitis
35	2112559	00.00.2001	Mk	Appaloosa	K	Konjunktivitis
36	2112597	26.03.2005	M	Freiberger	HK	Oberflächliche Keratitis DD: IMMK oder Herpes
37	2113247	00.00.1988	W	Minishetty	HK	Keratitis herpetica VD noch immunmedierte Komponente (OS), Nukleosklerose (OU), chorioretinale Narben (OD)
38	2114246	01.01.2000	Mk	Hannoveraner	HK	Keratopathie VD: Herpes

	KG – Nr.	Alter	♀/♂	Rasse	Kzl	Diagnose
39	2118793	00.00.1986	W	Tscheche	HK	Keratomykose mit Descemetocoele (OD); Hornhautulcus und Fibrose (OS); Konjunktivitis mit purulentem Ausfluss und rezidivierende Korneaerosion mit Abheilungsstörung (OS)
40	2118797	00.00.1998	Mk	Isländer	HK	Hornhautulcus
41	2120469	00.00.1995	W	Franzose	HK	Keratitis
42	2120958	00.00.1998	M	Vollblut	HK	Eiterpfropf im oberen Tränenpunkt; Keratitis herpetica
43	2121357	00.00.1998	Mk	Vollblut	HK	Keratitis herpetica
44	2121358	20.06.2001	Mk	Irländer	HK	Keratitis herpetica mit Korneaödem
45	2121792	00.00.1996	W	Hannoveraner	HK	Keratitis mit Korneaödem
46	2123947	16.10.1984	W	Tscheche	HK	Keratitis, Korneaerosion
47	2124913	00.00.2002	Mk	Württemberg- ger	HK	Keratitis herpetica
48	2125160	00.00.1997	Mk	Hannoveraner	HK	VD: Herpeskeratitis
49	2125623	00.00.1988	W	Lusitano/ Franzose	HK	Keratitis OS, feiner kapsulärer Katarakt OD, Glaskörpersyneresis OU
50	2125821	00.00.1996	Mk	Inländer	HK	Keratitis
51	2126414	00.00.1977	Mk	Freiberger	HK	rezidivierende Keratitis (OS), Korneaödem, Narbe Kornea; Glaukom
52	2127197	21.04.2001	W	Hannoveraner	K	Konjunktivitis
53	2127273	00.00.2001	Mk	Andalusier	HK	Keratitis herpetica, VD: Mondblindheit
54	2127457	00.00.1995	Mk	Holländer	HK	Konjunktivitis, Keratitis
55	2128314	01.06.1995	W	Oldenburger	K	Konjunktivitis
56	2128491	00.00.1988	Mk	Traber	K	Konjunktivitis, Nukleosklerose
57	2128818	00.00.2001	M	Vollblut GB	HK	Hornhautulcus
58	2130476	06.04.1996	Mk	Württemberg- ger	HK	VD: Keratitis herpetica
59	2131831	00.00.2000	W	Däne	HK	Erosive, verkalkende Keratitis
60	2131950	00.00.1985	W	Ungar	HK	Mondblindheit, Keratitis, Hyphaema, sekundäres Glaukom
61	2132568	00.00.1994	Mk	Franzose	HK	VD: Herpeskeratitis
62	2132848	28.03.2003	Mk	Bayern	HK	Momentan gesund, VD: Herpesinfektion
63	2132880	00.00.1985	W	Inländer	HK	Konjunktivitis, Keratitis, Subluxation der Linse
64	2133382	22.03.2002	W	Inländer	HK	Keratitis VD: Virusätiologie mit Narbenreaktion und Leukozyteninfiltration
65	2133845	23.04.1989	W	Holländer	HK	Keratitis herpetica
66	2133863	03.06.1996	Mk	Hannoveraner	HK	Keratitis herpetica
67	2134361	00.00.1998	M	Spanien	HK	Keratitis, Konjunktivitis herpetica
68	2135027	00.00.1993	W	Westfale	HK	Abgeheilte Korneaerosion/-ulzeration, VD: herpesbedingt
69	2135165	00.00.1999	Mk	Westfale	K	Konjunktivitis
70	2135508	00.00.1988	Mk	Hannoveraner	HK	Konjunktivitis, Korneaerosion
71	2135787	00.00.1997	Mk	Westfale	HK	Keratitis
72	2136129	00.06.2007	W	Inländer	HK	Momentan gesund, VD: Herpesinfektion
73	2136691	00.00.1994	W	Isländer	HK	Keratitis
74	2136859	23.05.1994	W	Inländer	HK	Keratitis herpetica

	KG – Nr.	Alter	♀/♂	Rasse	Kzl	Diagnose
75	2136886	17.06.1989	Mk	Westfale	HK	Korneaerosion mit bakteriellem Infekt
76	2137535	00.00.1991	Mk	Isländer	HK	Ektopische Zilien unter der Nickhaut, Narbe Kornea; <i>indolent ulcer</i> , Fibrosierung der Kornea, Narbe Fundus
77	2137660	11.04.2000	W	Trakehner	HK	Hornhautulcus mit Fibrose und weisslichen Ablagerungen, VD: Abheilungsstörung, Verkalkung; Keratitis eosinophila, Keratomykose
78	2138707	00.00.1999	Mk	Bayern	HK	Korneaerosion, VD: IMMK
79	2139667	00.00.2001	Mk	Westfale	HK	Keratitis
80	2139764	00.00.1999	W	Franzose	HK	Chronische tiefstromale/endotheliale Keratitis, Konjunktivitis
81	2139769	00.00.1990	Mk	Oldenburger	HK	Chronische Keratitis
82	2140207	00.00.2002	W	Friese	HK	Keratitis, Keratopathie, Iridozyklitis, Mondblindheit
83	2140530	10.04.1990	Mk	Traber	K	Konjunktivitis, Glaskörpertrübung
84	2141590	00.00.1999	W	Traber	HK	Keratitis
85	2141794	00.00.1997	W	Quarterhorse	K	Rezidivierende Konjunktivitis
86	2141878	00.00.1996	Mk	Belgier	HK	Keratitis ulcerosa
87	2142984	14.06.2007	W	Inländer	K	Konjunktivitis
88	2143035	00.00.2001	W	Mecklenburger	HK	Chronische Keratitis
89	2143309	00.00.1996	M	Friese	K	Momentan gesund, VD: Konjunktivitis herpetica
90	2145032	10.05.2003	W	Westfale	HK	Keratitis
91	2145887	11.03.2008	M	Oldenburger	HK	Momentan gesund
92	2146049	25.04.1994	Mk	Oldenburger	HK	Keratitis
93	2146733	22.06.2001	Mk	Inländer	HK	IMMK
94	2147415	00.00.1999	Mk	Haflinger	HK	IMMK
95	2147735	00.00.1984	W	Inländer	HK	Keratitis herpetica
96	2147786	06.05.1998	W	Brandenburger	HK	Korneaerosion und Uveitis
97	2148368	02.04.1993	W	Araber	HK	Konjunktivitis, Hornhautulcus, Korneadystrophie
98	2148622	00.00.2003	?	Isländer	K	Konjunktivitis
99	2148997	20.04.1996	Mk	Holsteiner	HK	Bakterielle, ulzerative Keratitis, Keratitis eosinophila
100	2149446	00.04.2003	Mk	Oldenburger	HK	Konjunktivitis, Keratitis
101	2149534	00.00.2007	M	Inländer	HK	Hornhautulcus, eosinophile, eitrige Entzündung
102	2149950	19.05.2003	M	Oldenburger	HK	Keratitis, Abszess Kornea
103	2150378	10.05.2003	Mk	Hannoveraner	HK	<i>Indolent ulcer</i> , Konjunktivitis
104	2150533	17.05.2002	W	Vollblut CH	HK	Chronische Keratitis mit starkem Bakterienbefall; eitrige Konjunktivitis VD: EHV und bakterielle Sekundärinfektion DD: Allergie oder Parasiten; abgeheilte Hornhauterosion VD: wegen Scheuern oder eosinophile Keratitis; eosinophile Keratitis VD: Variante einer IMMK

	KG – Nr.	Alter	♀/♂	Rasse	Kzl	Diagnose
105	2150543	18.03.1999	W	Inländer	HK	Keratitis chronisch aktiv
106	2150814	11.05.1999	Mk	Hannoveraner	HK	Keratitis herpetica
107	2151070	00.05.2000	W	Franzose	HK	Keratitis
108	2151359	00.00.2002	Mk	Brandenburger	HK	IMMK
109	2152321	00.00.2005	W	Trakehner	HK	Chronische Keratitis punctata, chronisch fokale Keratitis
110	2152935	00.00.1998	W	Hannoveraner	HK	Hornhautulcus und Uveitis
111	2153055	00.00.1998	W	Freiberger	HK	Konjunktivitis, Keratitis
112	2154645	23.04.2001	Mk	Holsteiner	HK	Keratitis, Iridozyklitis, Katarakt reif
113	2154699	00.00.1990	Mk	Haflinger	HK	IMMK
114	2155175	23.06.2004	Mk	Inländer	HK	VD: IMMK
115	2155457	17.04.1999	W	Inländer	HK	Korneaerosion (VD: beginnendes SCEED) mit darunterliegendem Ödem und Miose
116	2155587	24.02.1999	W	Inländer	HK	Punktförmige, oberflächliche Keratitis
117	2156257	13.05.1995	Mk	Inländer	HK	Stromale IMMK VD: sekundär immunbedingt zu EHV – 5
118	2156387	00.00.1992	W	Vollblut	HK	IMMK
119	2156617	00.02.2000	Mk	Württemberg-ger	HK	Keratitis VD: immunmediert, Hornhautulcus
120	2157123	00.00.1987	W	Irländer	K	Konjunktivitis mit Hornhautödem, Uveitis, incipienter Katarakt, Nukleosklerose, chorio-retinale Narben
121	2159629	00.00.1989	W	Trakehner	HK	Augen in der Norm
122	2159913	00.00.1986	Mk	Trakehner	HK	SCEED
123	2160580	11.05.1994	Mk	Deutsches Warmblut	HK	Keratitis
124	2160713	00.00.1993	Mk	Welsh Pony	K	Konjunktivitis
125	2161274	12.04.1994	Mk	Hannoveraner	HK	Eosinophile Konjunktivitis
126	2161632	00.00.1987	W	Lettland	HK	Therapieresistente IMMK, Konjunktivitis
127	2163893	05.05.1993	Mk	Inländer	HK	Epithelialisierte Deszemetocoele mit Korneaödem und Keratitis (OD), oberflächliche Keratitis (OS)
128	2164422	14.05.2005	Mk	Irländer	HK	Diffuse, subepitheliale Hornhauttrübung und Konjunktivitis
129	2165512	09.04.1994	Mk	Inländer	HK	IMMK
130	2165923	01.01.2004	W	Vollblut	HK	Keratitis
131	2167316	17.05.2002	W	Belgier	HK	Hornhautulcus, <i>indolent ulcer</i> , SCEED

Teil 2: Symptome

Nr.	ba	bl	dr	blr	lir	pur	at	gk	ch	epi	aa	ni	htl	htf	bb	He
1	OS	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0
2	OD	0	1	1	1	1	0	4	4	0	0	0	0	0	0	0
3	OS	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	3	1	0	0
4	OD	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	5	2	0	0
5	OS	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	5	2	0	0
6	OU	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0
7	OD	0	nd	nd	nd	nd	0	4	0	0	0	2	5	2	3	0
8	OD	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	4	0	0
9	OD	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	5	12	0	1
10	OU	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	5	2	4	0
11	OS	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3	12	0	0
12	OU	0	1	1	1	1	0	4	0	4	0	0	0	0	0	0
13	OU	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3	4	4	0
14	OS	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	5	4	0	1
15	OU	0	1	1	1	1	0	4	4	4	4	0	0	0	0	0
16	OS	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	3	12	0	0
17	OD	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0
18	OD	1	0.5	1	1	0	1	0	0	0	0	0	5	12	0	1
19	OS	4	1	1	1	1	0	3	0	4	0	0	0	0	0	0
20	OD	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	5	2	0	0
21	OD	4	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	5	1	0	0
22	OU	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1	2	0
23	OU	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	OD	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0
25	OU	4	1	1	1	1	0	3	3	0	0	0	0	0	0	0
26	OD	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0
27	OS	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0
28	OS	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0
29	OS	4	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	3
30	OD	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3	2	3	0
31	OS	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	4	0	0
32	OD	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
33	OD	1	1	1	1	1	0	0	0	0	2	0	5	12	0	1
34	OS	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	5	6	0	0
35	OU	0	1	1	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
36	OS	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	2	1	0	0
37	OS	2	1	1	1	ndb	0	1	1	2	0	0	3	2	0	1
38	OD	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0
39	OS	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	4	3	0	1
40	OD	4	nd	nd	nd	nd	0	1	0	4	0	0	2	9	0	0
41	OS	1	nd	nd	nd	nd	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
42	OD	2	nd	nd	nd	nd	0	3	0	3	0	0	5	1	0	1
43	OU	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	5	4	0	0
44	OD	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3	4	0	0
45	OS	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	3	2	0	0
46	OU	3	ndb	ndb	ndb	1	0	0	0	0	0	0	5	12	0	0
47	OS	0	nd	nd	nd	nd	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0
48	OD	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	5	4	0	0

Nr.	ba	bl	dr	blr	lir	pur	at	gk	ch	epi	aa	ni	htl	htf	bb	He
49	OD	2	1	1	1	0	1	3	3	0	0	0	0	0	0	0
50	OS	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0
51	OS	3	ndb	ndb	ndb	1	0	0	0	0	0	0	5	2	2	1
52	OD	0	1	1	1	1	0	2	0	5	2	1	0	0	0	0
53	OS	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1
54	OS	1.5	1	1	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
55	OU	0	1	1	1	1	0	4	0	5	0	0	0	0	0	0
56	OD	1	1	1	1	1	0	3	3	0	5	0	0	0	0	0
57	OU	4	nd	nd	nd	nd	0	4	0	0	0	0	5	12	0	0
58	OS	3	1	1	1	1	0	0	0	4	0	0	2	1	0	0
59	OU	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0
60	OS	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	5	1	0	1
61	OS	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	5	1	0	1
62	OU	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
63	OS	4	1	1	1	1	0	3	3	3	0	0	1	12	0	0
64	OD	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	5	4	0	0
65	OU	0	1	1	1	1	0	0	0	5	0	0	2	1	0	0
66	OD	0	1	1	1	1	0	0	0	5	0	0	5	12	0	0
67	OU	4	1	1	1	1	0	3	0	5	0	0	0	0	0	0
68	OS	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0
69	OU	0	nd	nd	nd	nd	0	1	1	4	0	0	0	0	0	0
70	OU	4	1	1	1	1	0	4	4	0	0	0	2	1	0	1
71	OD	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	5	12	0	0
72	OU	0	nd	nd	nd	nd	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
73	OD	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	2	4	0	0
74	OS	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	6	6	0	0
75	OU	2	1	1	1	1	0	1	0	2	0	0	5	12	0	1
76	OD	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	5	2	0	0
77	OS	1.5	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	5	12	0	0
78	OD	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	5	11	0	1
79	OD	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	5	4	4	0
80	OS	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3	4	0	0
81	OD	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0
82	OD	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	5	3	0	0
83	OU	0	1	1	1	1	0	3	1	0	0	2	2	12	0	0
84	OU	1	nd	nd	nd	nd	0	1	0	5	0	0	5	2	0	0
85	OS	0	1	1	1	1	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0
86	OD	1	nd	nd	nd	0	1	4	0	2	0	0	5	1	0	1
87	OU	0	1	1	1	1	0	1	0	5	0	0	0	0	0	0
88	OU	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	2	0	1
89	OS	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0
90	OD	0.5	1	1	1	1	0	1.5	1	0	0	0	5	12	0	0
91	OU	0	nd	nd	nd	nd	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
92	OS	0	1	1	1	1	0	0	0	5	0	0	3	2	0	0
93	OS	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	5	0	0
94	OD	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	4	0	0
95	OD	2	1	1	1	1	0	1	1	5	0	0	2	1	0	0
96	OD	2.5	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	5	3	0	1
97	OU	1	1	1	1	1	0	1	0	5	0	0	5	12	0	0

Nr.	ba	bl	dr	blr	lir	pur	at	gk	ch	epi	aa	ni	htl	htf	bb	He
98	OU	0	1	1	1	1	0	1	0	0	3	0	0	0	0	0
99	OD	3	ndb	ndb	ndb	1	0	3	1	0	1	0	0	0	0	0
100	OS	1	1	1	1	1	0	1	1	0	4	0	0	8	0	0
101	OD	1	1	1	1	1	0	4	4	0	0	0	5	12	0	0
102	OS	1	1	1	1	ndb	0	1	1	0	0	0	5	7	4	0
103	OS	4	1	1	1	1	0	1	1	3	0	0	5	12	0	0
104	OU	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	5	2	0	0
105	OS	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0
106	OS	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0
107	OS	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	5	12	0	0
108	OS	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	3	1	0	0
109	OU	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0
110	OD	4	1	1	1	0	0	4	4	0	0	0	5	2	0	1
111	OS	0	1	1	1	1	0	4	4	0	1	0	5	12	0	1
112	OS	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	3	1	0	0
113	OS	1	1	1	1	1	0	2	0	1	0	0	2	4	0	1
114	OD	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	5	4	0	0
115	OD	2	1	1	1	1	0	4	0	0	0	0	3	12	0	1
116	OS	0	1	1	1	1	0	2	0	0	0	0	5	1	0	1
117	OS	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	5	2	0	0
118	OS	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	5	2	0	0
119	OU	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
120	OD	1	1	1	1	1	0	2	0	1	0	0	5	6	0	0
121	OU	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
122	OD	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	5	6	0	1
123	OS	3	1	1	nd	nd	0	4	0	2	0	0	5	2	0	0
124	OU	0	1	1	1	1	0	4	4	0	3	0	0	0	0	0
125	OU	1	1	1	1	1	0	3	3	0	5	0	0	0	0	0
126	OS	0	nd	nd	nd	nd	0	2	1	4	0	0	5	2	0	1
127	OU	1.5	1	1	1	ndb	0	1	0	0	0	0	3	2	0	0
128	OD	0	1	1	1	1	0	1	0	1	3	0	2	1	0	0
129	OD	0	1	1	1	1	0	1	0	0	3	0	5	2	3	0
130	OD	0	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	3	4	0	0
131	OD	1	nd	nd	nd	nd	0	0	0	4	0	0	3	2	0	1

Teil 3: Symptome und EHV – Testergebnisse

Nr.	hu	bk	hf	ge	ep	vak	pu	lin	nar	pig	IOP OS	IOP OD	fluo	ehv 2	evh5
1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	nd	nd	0	neg.	neg.
2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	23	23	0	neg.	neg.
3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	24	23	0	neg.	neg.
4	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	nd	nd	0	neg.	neg.
5	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	23	23	0	neg.	neg.
6	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	18	10	0	neg.	neg.
7	0	0	0	4	0	0	1	0	0	0	16	nd	0	pos.	pos.
8	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	nd	nd	0	neg.	neg.
9	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	20	13	1	neg.	neg.
10	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	25	21	0	neg.	neg.
11	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	17	23	0	pos.	neg.
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	19	19	0	neg.	neg.
13	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	nd	nd	0	neg.	neg.
14	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	nd	nd	1	neg.	neg.
15	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	29	32	0	pos.	pos.
16	0	0	0	4	0	0	1	0	0	0	nd	nd	0	neg.	pos.
17	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	nd	nd	0	neg.	neg.
18	0	0	0	0	0	0	2	8	0	0	nd	nd	4	neg.	neg.
19	0	0	0	7	0	0	1	ndb	0	0	nd	nd	0	neg.	neg.
20	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	nd	nd	0	neg.	neg.
21	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	15	16	0	neg.	neg.
22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	nd	nd	0	neg.	pos.
23	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	18	15	0	neg.	neg.
24	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	nd	nd	0	neg.	pos.
25	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	13	15	0	neg.	neg.
26	0	0	0	4	0	0	1	0	0	0	20	12	0	neg.	pos.
27	0	0	0	4	0	0	0	0	2	1	nd	nd	0	neg.	pos.
28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	nd	nd	0	neg.	pos.
29	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	nd	nd	0	neg.	pos.
30	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	22	21	0	neg.	neg.
31	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	nd	nd	0	neg.	pos.
32	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	nd	nd	nd	neg.	neg.
33	0	0	0	4	0	0	1	0	2	0	32	18	1	neg.	neg.
34	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	11	18	0	neg.	neg.
35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24	24	0	pos.	pos.
36	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	23	21	0	neg.	pos.
37	0	0	0	3	0	0	1	ndb	1	0	26	26	1	neg.	pos.
38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	nd	nd	0	neg.	neg.
39	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	19	enu	1	neg.	pos.
40	1	0	0	0	0	3	0	0	0	0	nd	nd	1	neg.	neg.
41	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	24	27	0	neg.	neg.
42	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	nd	nd	1	neg.	pos.
43	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	19	20	0	neg.	pos.
44	0	0	0	4	0	3	0	0	0	0	nd	nd	0	pos.	pos.
45	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	nd	nd	0	neg.	neg.
46	1	0	0	5	0	0	0	0	0	0	nd	nd	1	neg.	neg.
47	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	nd	nd	0	neg.	pos.

Nr.	hu	bk	hf	ge	ep	vak	pu	lin	nar	pig	IOP OS	IOP OD	fluo	ehv 2	evh5
48	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	nd	nd	0	neg.	neg.
49	0	0	0	6	0	3	2	0	0	0	24	25	0	neg.	neg.
50	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	nd	nd	0	neg.	neg.
51	0	0	0	4	0	0	0	0	2	0	nd	nd	1	pos.	pos.
52	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	18	0	neg.	pos.
53	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	22	1	neg.	pos.
54	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	19	13	0	pos.	neg.
55	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	nd	nd	0	neg.	pos.
56	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	21	19	0	neg.	pos.
57	1	0	0	4	0	0	0	0	0	0	nd	nd	1	neg.	neg.
58	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	12	18	0	neg.	neg.
59	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16	16	0	neg.	neg.
60	0	0	0	4	1	0	2	6	0	0	16	nd	1	neg.	pos.
61	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	nd	nd	1	neg.	neg.
62	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	14	0	neg.	pos.
63	0	0	0	4	0	0	1	10	0	0	nd	nd	0	neg.	neg.
64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	19	0	neg.	neg.
65	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	28	23	0	pos.	neg.
66	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	31	27	0	pos.	neg.
67	0	0	0	4	0	0	0	6	0	0	26	27	0	pos.	pos.
68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	nd	nd	0	pos.	pos.
69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	21	23	0	pos.	neg.
70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	31	nd	1	neg.	neg.
71	0	0	0	4	0	0	0	ndb	0	0	35	22	0	neg.	neg.
72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	nd	nd	0	neg.	pos.
73	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	nd	nd	0	neg.	neg.
74	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	20	24	0	neg.	pos.
75	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	14	14	1	neg.	pos.
76	1	0	0	1	0	0	0	0	2	0	nd	28	2	neg.	pos.
77	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	23	27	0	neg.	pos.
78	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	nd	nd	1	neg.	neg.
79	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	nd	nd	0	neg.	pos.
80	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	24	32	0	neg.	neg.
81	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	26	24	0	neg.	neg.
82	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	18	11	0	neg.	pos.
83	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	15	0	neg.	pos.
84	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	nd	nd	0	pos.	pos.
85	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23	19	0	neg.	pos.
86	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	25	17	1	neg.	neg.
87	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	nd	nd	0	pos.	pos.
88	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	25	21	1	neg.	neg.
89	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	18	0	pos.	pos.
90	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	23	22	0	neg.	neg.
91	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	nd	nd	nd	pos.	pos.
92	0	0	0	4	0	0	0	0	1	0	29	29	0	neg.	pos.
93	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	nd	nd	0	neg.	neg.
94	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	33	29	0	neg.	neg.
95	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	24	17	0	neg.	pos.

Nr.	hu	bk	hf	ge	ep	vak	pu	lin	nar	pig	IOP OS	IOP OD	fluo	ehv 2	evh5
96	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	28	18	1	pos.	neg.
97	1	0	0	4	0	0	0	0	2	0	24	21	1	pos.	pos.
98	0	0	0	0	0	0	0	11	0	0	19	22	0	pos.	pos.
99	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	24	0	pos.	pos.
100	0	0	0	1	0	0	1	0	2	0	22	19	0	neg.	pos.
101	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	25	17	2	neg.	neg.
102	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	14	18	0	neg.	neg.
103	1	0	0	4	0	0	0	0	0	0	32	36	1	neg.	neg.
104	0	0	1	7	0	0	1	0	0	1	18	15	0	neg.	pos.
105	0	0	0	3	0	0	0	0	1	0	23	22	0	neg.	neg.
106	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	26	24	0	neg.	pos.
107	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	24	26	0	neg.	pos.
108	0	0	0	4	0	1	1	0	0	1	17	30	0	neg.	neg.
109	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	27	17	0	neg.	pos.
110	0	0	0	0	0	0	1	ndb	0	0	24	22	3	neg.	pos.
111	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	32	28	1	pos.	pos.
112	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	15	nd	0	neg.	neg.
113	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	29	27	1	neg.	neg.
114	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	22	18	0	neg.	neg.
115	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	16	14	1	neg.	neg.
116	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	nd	nd	4	neg.	neg.
117	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	19	17	0	neg.	pos.
118	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	12	15	0	neg.	neg.
119	1	0	0	1	0	0	0	0	2	0	nd	nd	1	neg.	neg.
120	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	25	10	0	neg.	neg.
121	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	20	20	0	neg.	neg.
122	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	20	12	1	neg.	neg.
123	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	24	28	0	neg.	neg.
124	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	nd	nd	0	neg.	pos.
125	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	30	0	neg.	neg.
126	0	0	1	4	0	0	0	0	2	0	nd	nd	2	neg.	neg.
127	2	0	0	4	0	0	0	ndb	0	0	nd	nd	1	pos.	pos.
128	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	21	19	0	neg.	pos.
129	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	24	17	0	neg.	neg.
130	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	18	21	0	neg.	pos.
131	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	nd	nd	1	neg.	neg.

Abkürzungen und Zahlenschlüssel für Symptome:

aa Ausfluss	0 nicht vorhanden 1 purulent 2 mukopurulent 3 mukös 4 seromukös 5 weisslich	ge Gefässeinsprossung	0 nicht vorhanden 1 oberflächlich 2 tief 3 oberflächlich/tief 4 nicht klassifiziert 5 ghost vessels 6 ghost vessels/oberflächliche Gefässe 7 Pannusbildung
at Atropinapplikation	0 nein 1 ja	gk gerötete Konjunktiven	0 nicht vorhanden 1 leichtgradig 2 mittelgradig 3 hochgradig 4 nicht klassifiziert
bb Bläschenbildung Hornhaut	0 nicht vorhanden 1 epithelial 2 subepithelial 3 stromal 4 nicht klassifiziert	he Hornhauterosion	0 nicht vorhanden 1 vorhanden 2 Descemetocoele 3 aufgerautes Epithel
bk Bandkeratopathie	0 nicht vorhanden 1 vorhanden	hf Hornhautfazette	0 nicht vorhanden 1 vorhanden
bl Blepharospasmus	0 nicht vorhanden 1 leichtgradig 2 mittelgradig 3 hochgradig 4 nicht klassifiziert	htf Hornhauttrübung Form	0 nicht vorhanden 1 Punkte/Flecken 2 diffus 3 Linien/Streifen 4 punktförmig/diffus 5 Punkte/Linien 6 fokal rundlich 7 gelbliche Verfärbung 8 Pigmentierung 9 dendritisch 10 bandartig 11 Satelliten 12 nicht klassifiziert
blr Blendreflex	0 abwesend/reduziert 1 vorhanden	htl Hornhauttrübung Lokalisation	0 nicht vorhanden 1 epithelial 2 subepithelial 3 stromal 4 endothelial 5 nicht klassifiziert 6 in allen Schichten
ch Chemosis	0 nicht vorhanden 1 leichtgradig 2 mittelgradig 3 hochgradig 4 nicht graduiert	hu Hornhautulcus	0 nicht vorhanden 1 vorhanden 2 Descemetocoele 3 aufgerautes Epithel
dr Drohreflex	0 abwesend/reduziert 1 vorhanden		
ep endotheliale Präzipitate	0 nicht vorhanden 1 vorhanden		
epi Epiphora	0 nicht vorhanden 1 leichtgradig 2 mittelgradig 3 hochgradig 4 nicht graduiert 5 Krusten		
fluo Fluoreszeintest	0 negativ 1 positiv 2 positiv, Streifen 3 positiv, fleckig 4 positiv, Punkte		

lin Linse	0 normal	nar Narben	0 nicht vorhanden
	1 Nukleosklerose		1 chorioretinal
	2 Katarakt (K.), anterior, subkapsulär		2 korneal
	3 K., posterior, subkapsulär	ni Nickhaut	0 normal
	4 K., anterior und posterior, subkapsulär		1 mit Follikeln
	5 K., cortical	pig Pigmentierungen	2 gerötet
	6 K., anterior, cortical		0 nicht vorhanden
	7 K., posterior, cortical und subkapsulär	pu Pupille	1 Pigmentierung, Kornea
	8 K., nukleär		2 Pigmentierung, Linse
	9 K., hintere Nahtlinie	pur Pupillarreflex	0 normal
	10 Subluxation		1 Miosis
	11 Pigmentierung	vak vordere Augenkammer	2 Mydriasis
lir Lidreflex	0 abwesend/reduziert		0 abwesend/reduziert
	1 vorhanden		1 vorhanden
			3 nicht klassifiziert

Weitere Abkürzungen:

ba	betroffenes Auge	Mk	Wallach
DD	Differentialdiagnose	nd	nicht durchgeführt
enu	enukleiert	ndb	nicht durchführbar
HK	Keratokonjunktivitis	neg.	Negativ
IMMK	immunmedierte Keratitis	OD	Oculus dexter (rechtes Auge)
IOP OD	Augeninnendruck rechtes Auge [mmHg]	OS	Oculus sinister (linkes Auge)
IOP OS	Augeninnendruck linkes Auge [mmHg]	OU	Oculus utriusque (beide Augen)
K	Konjunktivitis	pos.	Positiv
KG-Nr.	Nummer der Krankengeschichte	SCEED	superficial chronic epithelial erosion Dystrophy
Kzl	Kürzel	VD	Verdachtsdiagnose
M	Hengst	W	Stute

9. LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Name	Sonderegger
Vorname	Franziska
Geburtsdatum	13. April 1985
Geburtsort	St. Gallen
Nationalität	Schweizerin
Heimatort	Heiden (AR)

Schulbildung

seit Jan. 2010	Anfertigung der Dissertation unter Leitung von Prof. Dr. Bernhard Spiess, Abteilung Ophthalmologie, Departement Pferde der Vetsuisse - Fakultät Universität Zürich, Schweiz
15. Okt. 2009	Erhalt der Approbation zur Tierärztin, Vetsuisse - Fakultät Universität Zürich, Schweiz
Okt. 2004 – Sept. 2009	Studium Veterinärmedizin, Vetsuisse - Fakultät, Universität Zürich, Schweiz
29. Jun. 2004	Matura Typus 1, Kantonschule Trogen (AR), Schweiz
Aug. 2000 – Jul. 2004	Gymnasium, Kantonsschule Trogen (AR), Schweiz
Aug. 1998 – Jul. 2000	Sekundarschule Oberegg (AI), Schweiz
Aug. 1992 – Jul. 1998	Primarschule Reute (AR), Schweiz

10. DANKSAGUNGEN

Mein Dank richtet sich an:

- Prof. Dr. Bernhard Spiess für die Überlassung des Themas und die Betreuung
- Prof. Dr. Michael Hässig für seine unermüdliche Hilfe bei der Statistik, die Koordination mit dem KZVDAT und die Übernahme des Korreferats
- Die Stiftung Forschung für das Pferd für die finanzielle Unterstützung der Laboruntersuchungen des Labors IDEXX Diavet
- Dr. Max Roskopf, Dr. Urs Gilli und Dr. Hans – Jörg Balzer von IDEXX Diavet für das äusserst grosszügige Angebot und die Verarbeitung der Proben
- Dr. Beat Wampfler vom NPZ Bern, Dr. Dominique Burger vom Nationalgestüt Avenches, Herrn Jean – Bernhard Matthey und Oberst i Gst Hans Schori, die freundlicherweise ihre Pferde für die Studie zur Verfügung gestellt haben
- Dr. Mathias Bösiger, der für einen reibungslosen Ablauf während der Probenentnahme im KZVDAT sorgte
- Dr. Ladina Walser – Reinhardt und Dr. Simon Pot für ihre Hilfe beim Proben sammeln
- Ludivine Pedetti vom Nationalgestüt Avenches für die Fixation der Pferde und die zuverlässige Bereitstellung der Angaben über die beprobten Pferde
- Den Rekruten des KZVDAT für ihre engagierte Mitarbeit bei der Beprobung der Armeeponys
- Dr. Franziska Matheis für ihre wertvollen Tipps
- Bibliothekarin Barbara Schneider für ihre Hilfe bei der Literatursuche.